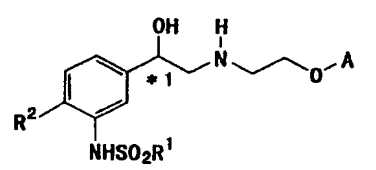
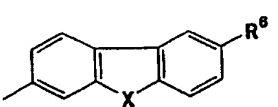
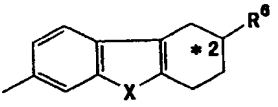
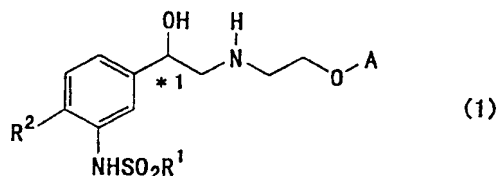




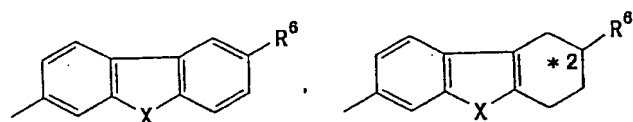
<p>(51) 国際特許分類7 C07D 209/88, 307/91, 333/76, C07C 311/08, 311/13 // C07M 7:00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/58287</p> <p>(43) 国際公開日 2000年10月5日 (05.10.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/01696</p> <p>(22) 国際出願日 2000年3月21日 (21.03.00)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平11/83197 1999年3月26日 (26.03.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 旭化成工業株式会社 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA)[JP/J] 〒530-8205 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 松原弘輝(MATSUBARA, Koki)[JP/J] 〒882-0872 宮崎県延岡市愛宕町3-157 メガプラザハウス302 Miyazaki, (JP) 木田仁史(KIDA, Hitoshi)[JP/J] 〒882-0863 宮崎県延岡市緑ヶ丘2丁目4-11-402 Miyazaki, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 小林和憲(KOBAYASHI, Kazunori) 〒170-0004 東京都豊島区北大塚2丁目25番1号 太陽生命大塚ビル3階 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: NOVEL METHOD FOR MANUFACTURING TRICYCLIC AMINO ALCOHOL DERIVATIVES</p> <p>(54)発明の名称 三環性アミノアルコール誘導体の新規製造方法</p> <div style="text-align: center;">  <p>(1)</p> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 20px;"> <div style="text-align: center;">  <p>(a)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(b)</p> </div> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>A method for manufacturing compounds represented by general formula (1) and being useful in the treatment and prevention of diabetes, obesity, hyperlipemia, and so on; and intermediates useful for the method which makes it possible to manufacture the compounds by an easy inexpensive, practical and short production process excellent in industrial workability: wherein R<sup>1</sup> is lower alkyl or benzyl; *1 represents an asymmetric carbon atom; R<sup>2</sup> is hydrogen, halogeno or hydroxyl; and A is a substituent represented by general formula (a) or (b): wherein X is NH, O or S; R<sup>6</sup> is hydrogen, hydroxyl, amino or acetylamino; and *2 represents an asymmetric carbon atom when R<sup>6</sup> is not hydrogen.</p>		

(57)要約

糖尿病、肥満、高脂血症等の治療および予防に有用な一般式(1)



[式中、R<sup>1</sup> は低級アルキル基またはベンジル基を示し、\* 1 は不斉炭素原子を意味する。R<sup>2</sup> は水素原子、ハロゲン原子また水酸基を示し、Aは下記置換基



(式中、XはNH、OまたはSを示し、R<sup>6</sup> は水素原子、水酸基、アミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\* 2 はR<sup>6</sup> が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。) のいずれかを示す。] で表される化合物の製造方法、およびその製造方法において有用な中間体であって、短工程で工業的に作業性の良い、簡便かつ安価な、実用的な製造プロセスを得るものである。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦  
AG アンティグア・バーブーダ  
AL アルバニア  
AM アルメニア  
AT オーストリア  
AU オーストラリア  
AZ アゼルバイジャン  
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ  
BB バルバドス  
BE ベルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
BY ベラルーシ  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コートジボアール  
CM カメルーン  
CN 中国  
CR コスタ・リカ  
CU キューバ  
CY キプロス  
CZ チェコ  
DE ドイツ  
DK デンマーク

DM ドミニカ  
DZ アルジェリア  
EE エストニア  
ES スペイン  
FI フィンランド  
FR フランス  
GA ガボン  
GB 英国  
GD グレナダ  
GE グルジア  
GH ガーナ  
GM ガンビア  
GN ギニア  
GR ギリシャ  
GW キニア・ビサオ  
HR クロアチア  
HU ハンガリー  
ID インドネシア  
IE アイルランド  
IL イスラエル  
IN インド  
IS アイスランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KE ケニア  
KG キルギスタン  
KP 北朝鮮  
KR 韓国

KZ カザフスタン  
LC セントルシア  
LI リヒテンシュタイン  
LK スリ・ランカ  
LR リベリア  
LS レソト  
LT リトアニア  
LU ルクセンブルグ  
LV ラトヴィア  
MA モロッコ  
MC モナコ  
MD モルドヴァ  
MG マダガスカル  
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア  
共和国  
ML マリ  
MN モンゴル  
MR モーリタニア  
MW マラウイ  
MX メキシコ  
MZ モザンビーク  
NE ニジェール  
NL オランダ  
NO ノールウエー  
NZ ニュー・ジーランド  
PL ポーランド  
PT ポルトガル  
RO ルーマニア

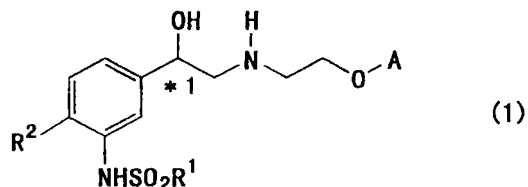
RU ロシア  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SG シンガポール  
SI スロヴェニア  
SK スロヴァキア  
SL シェラ・レオネ  
SN セネガル  
SZ スワジランド  
TD チャード  
TG トーゴ  
TJ タジキスタン  
TM トルクメニスタン  
TR トルコ  
TT トリニダード・トバゴ  
TZ タンザニア  
UA ウクライナ  
UG ウガンダ  
US 米国  
UZ ウズベキスタン  
VN ヴェトナム  
YU ユーゴスラヴィア  
ZA 南アフリカ共和国  
ZW ジンバブエ

## 明 細 書

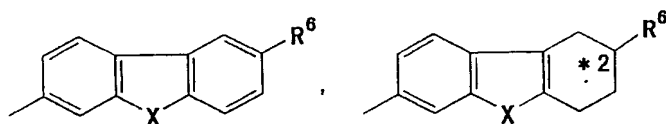
## 三環性アミノアルコール誘導体の新規製造方法

## 産業上の利用分野

本発明は糖尿病、肥満、高脂血症等の治療および予防に有用な一般式（１）



〔式中、 $R^1$  は、低級アルキル基またはベンジル基を示し、\*1 は、不斉炭素原子を意味する。 $R^2$  は、水素原子、ハロゲン原子または水酸基を示し、Aは、下記置換基



（式中、Xは、NH、OまたはSを示し、 $R^6$  は、水素原子、水酸基、アミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2 は $R^6$  が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。）のいずれかを示す。〕で示される三環性アミノアルコール誘導体またはその塩の新規な製造方法、およびその製造方法において有用な中間体に関する。

## 従来の技術

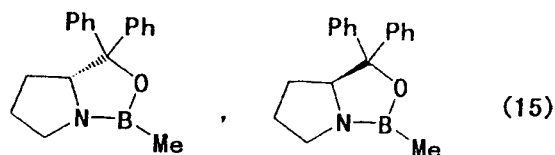
上述の一般式（１）の化合物は、特開平 9 - 2 4 9 6 2 3 号公報（国際公開特許；WO 9 7 / 2 5 3 1 1 公報）および国際公開特許；WO 9 9 / 0 1 4 3 1 公報に、詳細な製造法が開示され、また、その化合物が、糖尿病、肥満、高脂血症等の治療および予防に極めて有用である旨が記載されている。

## 発明が解決しようとする課題

しかしながら、本発明者の検討によれば、上述の公知の製造方法は必ずしも実用的とはいえず、さらに、短工程で工業的に作業性の良い、簡便かつ安価なコストの、より実用的な製造プロセスが要望されていた。

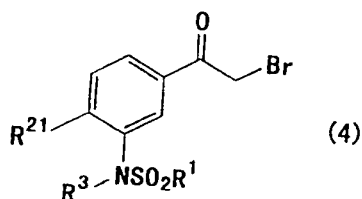
## 課題を解決するための手段

本発明者らが検討した結果、例えば、上述の式(1)の化合物の従来の製造方法においては、多段階の工程が必要であること、および、数回のカラムクロマトグラフィー等の精製作業が必要であるとの問題点があり、必ずしも収率的にも好ましいものではなかった。また、特に最終的に光学異性体、例えばR体の一般式(1)の化合物を取得する場合には、上記の問題点に加えて、これら公報に開示された方法における合成経路において、カルボニル基の還元反応は、下記の式(15)

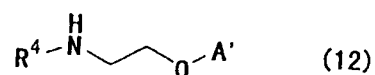


で示されたキラル補助剤の存在下、ボランを還元剤として用いることが開示されている。このキラル補助剤は非常に高価で、調製が煩雑であり、しかも発火性がある危険な物質で、さらに、その不斉還元反応において厳密な無水条件、温度制御、煩雑な操作等が必要になること等の工業的に実施する際の問題点が残されていた。

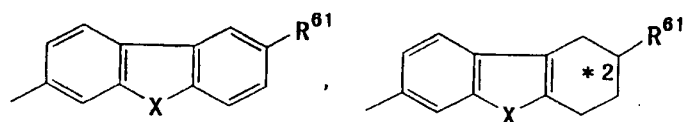
これらの問題点を解決するために、本発明者らは種々の合成方法を検討した結果、好ましい合成方法を確立することに成功し、本発明を完成するに至った。即ち、本発明の第一の合成経路の態様は、一般式(4)



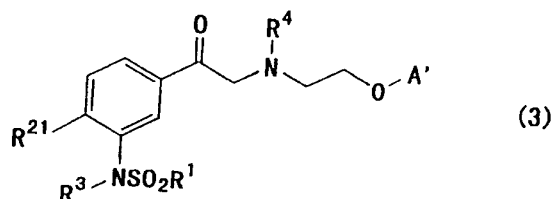
[式中、 $R^1$  は、低級アルキル基またはベンジル基を示し、 $R^{21}$  は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基または保護化された水酸基を示す。 $R^3$  はアミノ基の保護基または水素原子を示す。] で表される化合物に、一般式 (12)



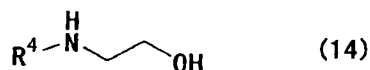
[式中、 $R^4$  は、アミノ基の保護基または水素原子を示し、 $A'$  は、下記置換基



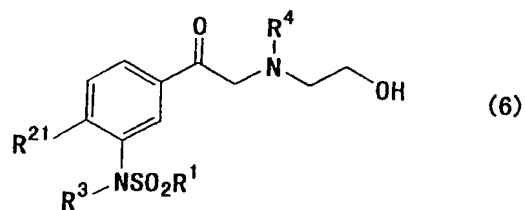
(式中、 $X$  は、 $\text{NH}$ 、 $\text{O}$  または  $\text{S}$  を示し、 $R^{61}$  は、水素原子、保護基で保護された水酸基、保護基で保護されたアミノ基またはアセチルアミノ基を示す。 $*2$  は  $R^{61}$  が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。) のいずれかを示す。) で表される化合物とを反応せしめて、一般式 (3)



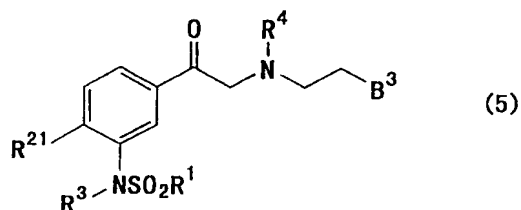
[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $A'$  は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。] で表される化合物を得るか、或いは、一般式 (4) の化合物と一般式 (14)



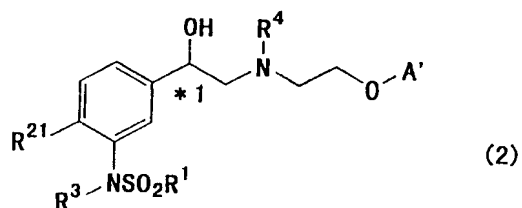
[式中、 $R^4$  は、前記と同じ意味を有する。] で表される化合物とをカップリングせしめて得られる一般式 (6)



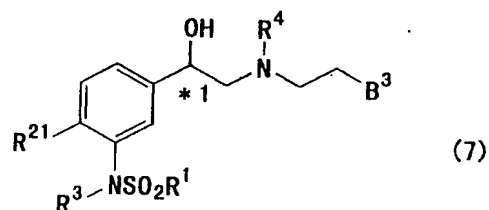
[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]  
で表される化合物を得るか、或いは、さらに一般式(6)の一級水酸基を脱離基  
 $B^3$  に変換して一般式(5)



[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。 $B^3$   
は脱離基を示す。]で表される化合物を得て、さらに  $A'-OH$  ( $A'$  は前記  
と同じ意味を有する。)と反応させて一般式(3)で表される化合物を得るかの  
いずれかにより得られた一般式(3)、一般式(5)または一般式(6)のいず  
れかの化合物を還元することにより、一般式(3)から一般式(2)

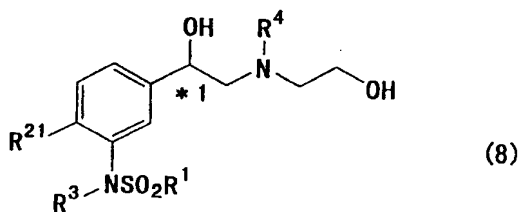


[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$  および  $R^4$  および  $A'$  は、前記とそれぞれ同じ意味を  
有する。但し、\*1 は不斉炭素原子を示す。]で表されるアミノアルコールを生  
成せしめるか、一般式(5)から一般式(7)

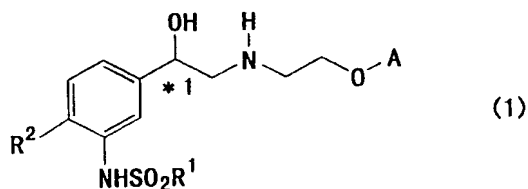


[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $B^3$  は、前記とそれぞれ同じ意味を有す

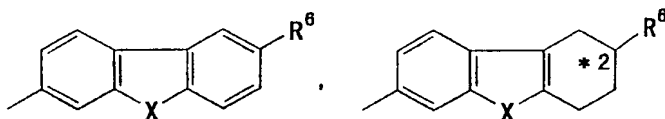
る。但し、\*1 は不斉炭素原子を示す。] で表される化合物を生成せしめるか、  
或いは一般式 (6) から一般式 (8)



[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。但し、\*1 は不斉炭素原子を示す。] で表される化合物を得、一般式 (8) においてはその一級水酸基を脱離基  $B^3$  に変換して一般式 (7) で表される化合物を生成せしめ、いずれかの方法により得られる一般式 (7) の化合物をさらに  $A' - OH$  ( $A'$  は前記と同じ意味を有する。) とを反応せしめて一般式 (2) のアミノアルコールを生成せしめ、いずれかの方法により得られる一般式 (2) の化合物を一括または段階的に保護基を脱保護することにより、一般式 (1)

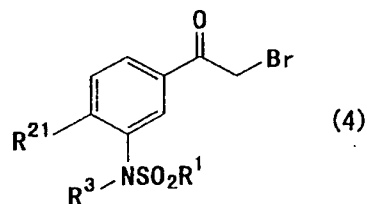


[式中、 $R^1$  および \*1 は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。 $R^2$  は、水素原子、ハロゲン原子または水酸基を示す。A は、下記置換基

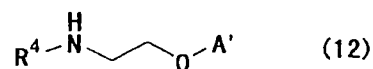


(式中、X は、NH、O または S を示し、 $R^6$  は、水素原子、水酸基、アミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2 は  $R^6$  が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。) のいずれかを示す。] で表される化合物を生成せしめることを特徴とする、一般式 (1) で表される化合物の製造方法である。

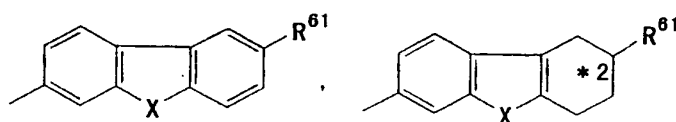
本発明の第一の合成経路の態様は、一般式 (4)



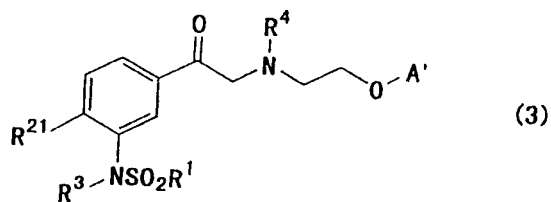
[式中、 $R^1$  は、低級アルキル基またはベンジル基を示し、 $R^{21}$ は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基または保護化された水酸基を示す。 $R^3$  は、アミノ基の保護基または水素原子を示す。] で表される化合物に、一般式 (12)



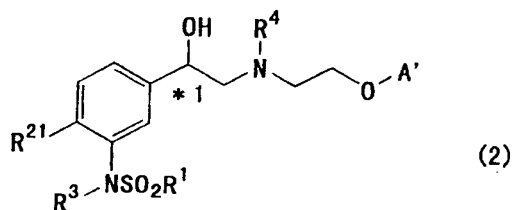
[式中、 $R^4$  は、アミノ基の保護基または水素原子を示し、 $A'$  は、下記置換基



(式中、 $X$ は、 $NH$ 、 $O$ または $S$ を示し、 $R^6$  は、水素原子、水酸基、アミノ基またはアセチルアミノ基を示す。 $*2$  は $R^6$  が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。) のいずれかを示す。) で表される化合物を反応させて、一般式 (3)



[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および $A'$  は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。] で表される化合物を生成せしめ、次いで、該化合物を還元して、一般式 (2)





[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $A'$  は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。但し、\*I は不斉炭素原子を示す。] で表されるアミノアルコールを生成せしめて、一括または段階的に保護基を脱保護することにより、前記の一般式(1) で表される化合物を生成せしめることを特徴とする、一般式(1) で表される化合物の製造方法である。

上記の第一の合成経路の態様において、一般式(3) の化合物は新規物質であり、結晶性が比較的良好であり、必ずしもカラム精製することなく、再結晶等の操作により次の反応工程に使用することのできる第一の好ましい中間体である。

具体的に、一般式(3) の化合物を例示すると、2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニルエタノン、2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)]フェニルエタノン、2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-(4-ベンジルオキシ-3-メチルスルホニルアミノ)フェニルエタノン、2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-[4-ベンジルオキシ-3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)]フェニルエタノン、2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-(4-クロロ-3-メチルスルホニルアミノ)フェニルエタノン、2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-[4-クロロ-3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)]フェニルエタノン、2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-(4-ブロモ-3-メチルスルホニルアミノ)フェニルエタノン、2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-[4-ブロモ-3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)]フェニルエタノン、2-[N-ベンジル-N-[2-(6-ベンジルオキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-[

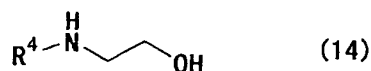
3 - (N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ) ] フェニルエタノン、2 - [N-ベンジル-N- [2 - (6-ベンジルオキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) ] エチル] アミノ-1 - [4-ベンジルオキシ-3 - (N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ) ] フェニルエタノン、2 - [N-ベンジル-N- [2 - (6-ベンジルオキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) ] エチル] アミノ-1 - (4-クロロ-3-メチルスルホニルアミノ) フェニルエタノン等が挙げられる。また、2 - [N-ベンジル-N- [2 - (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) ] エチル] アミノ-1 - (4-ベンジルオキシ-3-メチルスルホニルアミノ) フェニルエタノン、2 - [N-ベンジル-N- [2 - (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) ] エチル] アミノ-1 - [4-ベンジルオキシ-3 - (N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ) ] フェニルエタノン等も挙げられる。

上述の工程において、一般式(3)で表される化合物を還元して、一般式(2)で表される化合物を生成せしめる工程は、特に特徴的な工程である。

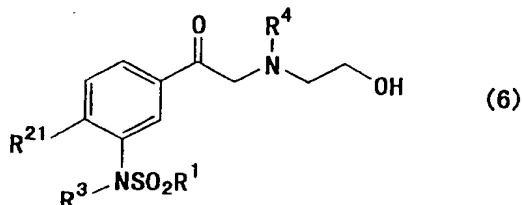
また、上述の工程において、一般式(1)で表される化合物の光学異性体の一方を取得する場合には、一般式(3)の化合物を不斉還元することが好ましく、その場合には、取得される一般式(2)のアミノアルコールおよび一般式(1)で表される化合物が、いずれか一方の光学異性体となり、特徴的な工程である。

また上述の工程において、一般式(4)で表される化合物と、一般式(12)で表される化合物を反応させて、一般式(3)で表される化合物を生成せしめる工程も特徴的である。

さらに、本発明の第二の合成経路の態様は、前述の一般式(4)で表される化合物に、一般式(14)

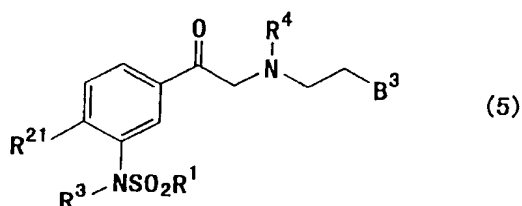


[式中、R<sup>4</sup> は、前記と同じ意味を有する。]で示される化合物を反応させて、一般式(6)



[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]  
で表される化合物を生成せしめ、

(i) 該一般式(6)の化合物の側鎖末端の水酸基(一級水酸基)を脱離基  $B^3$  と変換せしめて、一般式(5)



[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。 $B^3$  は脱離基を示す。] で表される化合物を生成せしめ、これと、 $A' - OH$  [式中、 $A'$  は前記と同じ意味を有する。] で表される化合物とを縮合することにより、一般式(3)の化合物を生成せしめるか、または、

(ii) 該一般式(6)の化合物に、 $A' - OH$  で表される化合物を、光延反応により反応せしめて、一般式(3)の化合物を生成しめるか、により、一般式(3)の化合物を取得し、以下順次前述の通り反応せしめて、一般式(2)の化合物を経て、一般式(1)の化合物を製造する方法である。

上記の第二の合成経路の態様において、一般式(6)および一般式(5)の化合物を含めた一般式(18)の化合物は新規物質であり、必ずしもカラム精製することなく、再結晶等の操作により次の反応工程に使用できる可能性のある第二の好ましい中間体である。

具体的に、一般式(6)の化合物を例示すると、2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル)]アミノ-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)]フェニルエタノン、2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル)]アミノ-1-[4-ベンジルオキシ-3-(N-ベンジル-N-

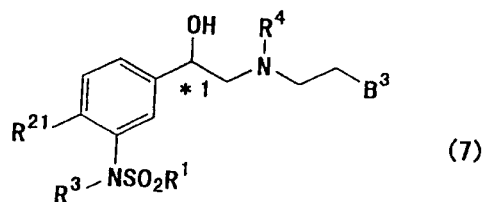
メチルスルホニルアミノ) ] フェニルエタノン、2- [N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル) ] アミノ-1- [4-クロロ-3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ) ] フェニルエタノン、2- [N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル) ] アミノ-1- [4-ブromo-3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ) ] フェニルエタノン等が挙げられる。

さらに、一般式(5)の化合物を例示すると、2- [N-ベンジル-N-(2-ブromoエチル) ] アミノ-1- [3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ) ] フェニルエタノン、2- [N-ベンジル-N-(2-ブromoエチル) ] アミノ-1- [4-ベンジルオキシ-3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ) ] フェニルエタノン、2- [N-ベンジル-N-(2-ブromoエチル) ] アミノ-1- [4-クロロ-3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ) ] フェニルエタノン、2- [N-ベンジル-N-(2-ブromoエチル) ] アミノ-1- [4-ブromo-3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ) ] フェニルエタノン等が挙げられる。

上述の工程において、一般式(4)の化合物と、一般式(14)の化合物とを反応させて、一般式(6)の化合物を生成せしめる工程も特徴的である。

上述の工程において、一般式(6)の化合物に、A'-OHで表される化合物を光延反応により反応せしめて、一般式(3)の化合物を生成せしめる工程も特徴的である。

さらに、本発明の第三の合成経路の態様は、上述の一般式(5)の化合物を還元して、一般式(7)



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、B<sup>3</sup> および\*1 は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。] で表される化合物を生成せしめ、次いで、A'-OHで表される化合物とを縮合することにより、一般式(2)のアミノアルコールを生成せしめ、

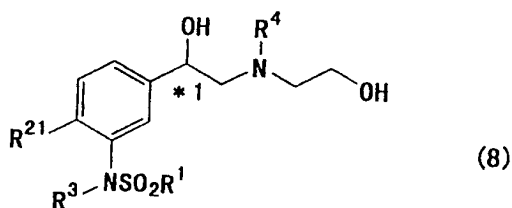
以下上述と同様に、一般式（１）の化合物を製造する方法である。

この合成経路においては、一般式（５）の化合物を還元するに際して、不斉還元することにより、光学異性体の一方の一般式（７）の化合物が取得でき、その後、光学異性体の一方の一般式（２）、および一般式（１）の各化合物が取得でき、特徴的な工程である。

上記の第三の合成経路の態様において、一般式（１９）の一部である一般式（７）の化合物は新規物質であり、必ずしもカラム精製することなく、再結晶等の操作により、次の反応工程に使用できる可能性のある第三の好ましい中間体である。

具体的に、一般式（７）の化合物を例示すると、２－[N-ベンジル-N-（２-ブロモエチル）]アミノ-１-[３-（N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ）]フェニルエタノール、２－[N-ベンジル-N-（２-ブロモエチル）]アミノ-１-[４-クロロ-３-（N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ）]フェニルエタノール、２－[N-ベンジル-N-（２-ブロモエチル）]アミノ-１-[４-ブロモ-３-（N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ）]フェニルエタノール、２－[N-ベンジル-N-（２-ブロモエチル）]アミノ-１-[４-ベンジルオキシ-３-（N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ）]フェニルエタノール等が挙げられる。

さらに、本発明の第四の合成経路の態様は、上述の一般式（６）の化合物を還元し、一般式（８）



〔式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および \*1 は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。〕で表される化合物を生成せしめ、

（i）該一般式（８）の化合物を、その側鎖末端の水酸基を脱離基  $B^3$  へと変換せしめて、前述の一般式（７）の化合物を生成せしめ、 $A'-OH$  で表される化

合物とを縮合することにより、一般式（２）の化合物を得るか、または、

（ii）該一般式（８）の化合物に、 $A' - OH$ で表される化合物を光延反応せしめて、一般式（２）の化合物を得るか、により取得した一般式（２）の化合物を、前述の通り脱保護して、一般式（１）の化合物を製造する方法である。

この合成経路においては、一般式（６）の化合物を還元するに際して、不斉還元することにより光学異性体の一方の一般式（８）の化合物が取得でき、その後光学異性体の一般式（７）、一般式（２）、および一般式（１）の各化合物が取得でき、特徴的な工程である。

上記の第四の合成経路の態様において、一般式（１９）の一部である一般式（８）の化合物は新規物質であり、必ずしもカラム精製することなく、再結晶等の操作により次の反応工程に使用できる可能性のある第三の好ましい中間体である。

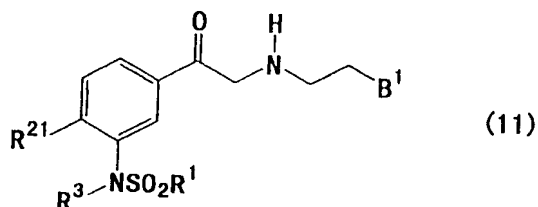
具体的に、一般式（８）の化合物を例示すると、２－[N-ベンジル-N-（２-ヒドロキシエチル）]アミノ-１-[３-（N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ）]フェニルエタノール、２－[N-ベンジル-N-（２-ヒドロキシエチル）]アミノ-１-[４-ベンジルオキシ-３-（N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ）]フェニルエタノール、２－[N-ベンジル-N-（２-ヒドロキシエチル）]アミノ-１-[４-クロロ-３-（N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ）]フェニルエタノール、２－[N-ベンジル-N-（２-ヒドロキシエチル）]アミノ-１-[４-ブロモ-３-（N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ）]フェニルエタノール等が挙げられる。

上記第四の合成経路の態様において、一般式（８）の化合物に $A' - OH$ で表される化合物と光延反応せしめて、一般式（２）の化合物を得る工程は特徴的であり、好ましい。

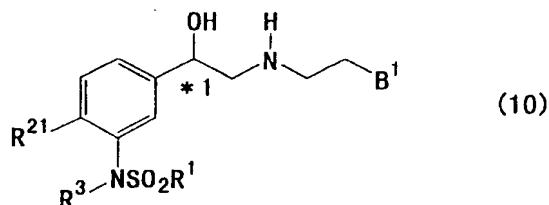
さらに、本発明の第五の合成経路の態様は、上述の一般式（４）の化合物を、一般式（１３）



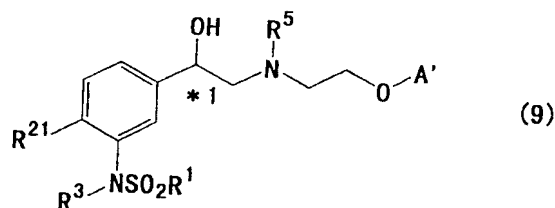
[式中、 $B^1$ 、 $B^2$  は、同一、またはそれぞれ異なっても良いハロゲン原子を示す。] で表される化合物とを縮合することにより、一般式 (11)



[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$  および  $B^1$  は、前記と同じ意味を有する。] で示される化合物を生成せしめ、次にこれを還元して、一般式 (10)



[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ 、 $B^1$  および \*1 は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。] で表される化合物を生成せしめ、続いて、該化合物をアミノ基の保護基  $R^5$  にてアミノ基を保護した後、 $A' - OH$  で表される化合物と縮合することにより、一般式 (9)



[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ 、 $A'$  および \*1 は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。 $R^5$  は、アミノ基の保護基を示す。] で表される化合物を生成せしめ、次いで、一括または段階的に保護基を脱保護することにより、一般式 (1) の化合物を製造する方法である。

この合成工程においては、一般式 (11) の化合物を還元するに際して、不斉還元することにより光学異性体の一方の一般式 (10) の化合物が取得でき、その後、光学異性体の一方の一般式 (9)、および一般式 (1) の各化合物が取得でき、特徴的な工程である。

上記の第五の合成経路の態様において、一般式(18)の一部である一般式(11)および一般式(19)の一部である一般式(10)の化合物は新規物質であり、必ずしもカラム精製することなく、再結晶等の操作により次の反応工程に使用できる可能性のある第四、第五の好ましい中間体である。

#### 発明の実施の形態

本発明において、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子あるいはヨウ素原子を挙げることができるが、この内、通常は、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子が好ましい例として挙げられ、特に塩素原子、または臭素原子が好ましい例として挙げられる。

$R^{21}$ および $R^2$ としては、水素原子、ハロゲン原子、水酸基( $R^{21}$ においては、この他に保護化された水酸基を含む)が挙げられ、特に水素原子が好ましい例として挙げられる。 $R^{21}$ および $R^2$ としては、ハロゲン原子も好ましく、このハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられ、特に塩素原子、臭素原子が好ましい例として挙げられる。

脱離基 $B^1$ および $B^3$ としては、例えば、ハロゲン原子や置換スルホニルオキシ基等が例示される。このハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が例示され、また、置換スルホニルオキシ基としては、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が例示される。

$B^2$ は、ハロゲン原子であり、通常は塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子が好ましく、特に塩素原子または臭素原子が好ましい。

低級アルキル基の「低級」とは、炭素数1~6の炭素を含む直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素を意味し、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の直鎖状または分岐状のアルキル基および、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の環状アルキルが好ましい例として挙げられ、特に好ましくはメチルが例示される。



$R^1$  としては、前述の低級アルキル基が好ましく、特にメチル基が好ましい。また  $R^1$  としては、ベンジル基も好ましい例として例示される。

$R^3$  および  $R^4$  としては、水素原子であってもよいが、アミノ基の保護基が好ましい。このアミノ基の保護基としては、例えば、アシル基、アシルオキシ基、あるいは、容易に脱保護可能なアラルキル基等が例示される。容易に脱保護可能なアラルキル基としては、ベンジル基、置換ベンジル基、ナフチル基、置換ナフチル基等が例示され、特に好ましくはベンジル基が例示される。アラルキル基としては、例えば炭素数 7 から 16 の炭素を含むアラルキル基等が用いられ、具体的には、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基等、および (1-ナフチル) メチル基、2-(1-ナフチル) エチル基、2-(2-ナフチル) エチル基等が挙げられ、フェニル基およびナフチル基上に、例えば、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子等の適当な置換基を適当な位置に有していても良い。

$R^5$  のアミノ基の保護基としては、例えば、容易に脱保護可能なアシル基あるいはアシルオキシ基が例示される。アシル基あるいはアシルオキシ基としては、アセチル基、ハロアセチル基、ベンゾイル基、置換ベンゾイル基、 $\alpha$ -ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基等が例示され、特に好ましくは  $\alpha$ -ブトキシカルボニル基が例示される。

$A'$  および  $A$  の中の  $R^{6'}$  および  $R^6$  としては、水素原子、水酸基 ( $R^{6'}$  においては、保護された水酸基を示す)、アミノ基 ( $R^{6'}$  においては、保護されたアミノ基を示す) またはアセチルアミノ基が挙げられ、特に水素原子が好ましい例として挙げられる。また、水酸基 ( $R^{6'}$  においては、保護された水酸基を示す。) も好ましい例として挙げられる。 $*2$  は不斉炭素原子であるが、光学活性体でもラセミ体でもよい。

$A$  としては、特にカルバゾール基であることが好ましい。

上記の一般式 (1)、(2)、(7)、(8)、(9) および (10) の各化合物において、 $*1$  は不斉炭素原子を示し、2つの光学異性体が存在する。従ってこれらの化合物は、光学的に純粋な異性体のみならず、任意の2つの異性体

混合物も本発明の範囲内に包含される。薬理活性の発現という点からは、不斉炭素の好ましい配置は絶対配置Rが例示される。

水酸基の保護基として、通常使用されるものであれば特に限定されないが、例えば通常容易にかつ選択的に脱保護できる保護基として、トリアルキルシリル基、アルコキシアルキル基、アシル基等が好ましい例として例示される。これらの水酸基の保護基の導入、脱保護に際しては、成書（例えば、グリーン（T. W. Greene）、ウッツ（P. G. M. Wuts）ら、プロテクティブグループズ イン オーガニック シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience Publication））に記載されている公知の方法が用いられるが、例えばt-ブチルジメチルシリル（TBDMs）基の導入においては、酸補足剤の存在下、アルコールにt-ブチルジメチルクロロシランまたはt-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート等のシリル化剤を作用させる例が例示される。シリル化剤の添加量は、アルコールに対して、通常1乃至1.5倍モル程度が例示される。この反応は、通常不活性媒体中で行われることが好ましい。不活性媒体としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ピリジン等が挙げられ、N, N-ジメチルホルムアミドが好ましい例として例示される。不活性媒体の使用量としては、アルコール1gあたり、1乃至5ml程度が例示される。酸補足剤としては、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン等が挙げられ、イミダゾールが好ましい例として例示される。この酸補足剤の添加量は、アルコールに対して、通常1乃至3倍モル程度が例示される。この反応は、通常、-20～80℃、特に、0℃～室温程度で実施することが好ましく、例えば、1乃至5時間反応させることが好ましい。

ベンジルオキシメチル（BOM）基の導入は、酸補足剤の存在下、アルコールにクロロメチルベンジルエーテルを作用させることにより取得できる。クロロメチルベンジルエーテルの添加量は、アルコールに対して、通常1乃至1.5倍モル程度が例示される。この反応は、通常不活性媒体中で行われることが好まし

い。不活性媒体としては、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ、ジクロロメタンが好ましい例として例示される。不活性媒体の使用量としては、アルコール 1 g あたり、1 乃至 5 ml 程度が例示される。酸補足剤としては、トリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン等が挙げられ、N, N-ジイソプロピルエチルアミンが好ましい例として例示される。この酸補足剤の添加量は、アルコールに対して、通常 1 乃至 3 倍モル程度が例示される。この反応は、通常、 $-20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 、特に、 $0^{\circ}\text{C}$  ~ 室温程度で実施することが好ましく、例えば、1 乃至 5 時間反応させることが好ましい。

また、アセチル (Ac) 基の導入は、酸補足剤の存在下、アルコールに無水酢酸または塩化アセチル等のアセチル化剤を作用させることにより取得できる。アセチル化剤の添加量は、アルコールに対して、通常 1 乃至 3 倍モル程度が例示される。この反応は、通常不活性媒体中で行われることが好ましい。不活性媒体としては、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジクロロメタン、ピリジン等が好ましい例として例示される。不活性媒体の使用量としては、アルコール 1 g あたり、1 乃至 5 ml 程度が例示される。酸補足剤としては、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン等が好ましい例として例示される。この酸補足剤の添加量は、アルコールに対して、通常 1 乃至 3 倍モル程度が例示される。この反応は、通常、 $-20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 、特に、 $0^{\circ}\text{C}$  ~ 室温程度で実施することが好ましく、例えば、1 乃至 5 時間反応させることが好ましい。

水酸基の保護基の除去は、例えば、t-ブチルジメチルシリル基の場合には、t-ブチルジメチルシリルエーテルにテトラブチルアンモニウムフルオリドを作用させることにより行うことができる。テトラブチルアンモニウムフルオリドの添加量は、t-ブチルジメチルシリルエーテルに対して、通常 1 乃至 3 倍モル程度が例示される。この反応は、通常テトラヒドロフラン等の媒体中で行われることが好ましい。媒体の使用量としては、アルコール 1 g あたり、1 乃至 5 ml 程度が例示される。この反応は、通常、 $-20 \sim 60^{\circ}\text{C}$ 、特に、 $0^{\circ}\text{C}$  ~ 室温程度

で実施することが好ましく、例えば、1乃至5時間反応させることが好ましい。この反応は、酢酸の存在下行うことが好ましく、その添加量はt-ブチルジメチルシリルエーテルに対して、通常1乃至2倍モル程度が例示される。

ベンジルオキシメチル基の除去は、例えば、パラジウム-炭素または水酸化パラジウム-炭素等の触媒を用い、水素化分解することにより行うことができる。触媒の使用量は、ベンジルオキシメチルエーテルに対して、通常5乃至20重量%程度が例示される。この反応は、通常メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸等の媒体中で行われることが好ましい。媒体の使用量としては、ベンジルオキシメチルエーテル1gあたり、1乃至5ml程度が例示される。この反応は、通常、-10~50℃、特に、室温で実施することが好ましく、例えば、3乃至10時間反応させることが好ましい。

アセチル基の除去は、例えば、酢酸エステルに炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基を作用させ、加水分解することにより行うことができる。塩基の添加量としては、酢酸エステルに対して、通常0.1乃至10倍モル程度が例示される。この反応は、通常メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、あるいはそれらと水との混合媒体中で行うことが好ましく、その使用量としては、酢酸エステル1gあたり、通常1乃至5ml程度が例示される。この反応は、通常、-20~100℃、特に、0℃~50℃程度で実施することが好ましく、例えば、1乃至5時間反応させることが好ましい。

本発明において、カルボニル基を還元することにより発生する水酸基(\*1の不斉炭素原子に結合した水酸基)は、無保護のまま次の反応に使用することもできるが、場合により、適当な保護基で保護した後使用することも好ましい。

アミノ基の保護基の脱保護に際しては、成書(例えば、グリーン(T. W. Greene)、ウッツ(P. G. M. Wuts)ら、プロテクトィブグループズ イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience Publication))に記載されている公知の方法が用いられる

が、例えば、ベンジル基の場合にはパラジウム-炭素または水酸化パラジウム-炭素等の触媒を用い、水素化分解することにより除去することができる。触媒の使用量は、保護アミンに対して、通常5乃至20重量%程度が例示される。この反応は、通常メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸等の媒体中で行われることが好ましい。媒体の使用量としては、保護アミン1gあたり、1乃至5ml程度が例示される。この反応は、通常、 $-10 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 、特に、室温で実施することが好ましく、例えば、3乃至10時間反応させることが好ましい。但し、 $\text{R}^{21}$ がハロゲン原子の場合には、文献（コリーダ（M. Koreeda）ら、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー（J. O. C）49巻、2081頁、1984年およびグーベルト（S. Gubert）ら、シンセシス（Synthesis）4巻、318頁、1991年）に記載されている方法に従い脱保護する。

アセチル基の場合には、例えば、塩基条件下における上述の酢酸エステルの加水分解法に準じて行う例が例示されるが、アミノ基の保護基としてアシル基を用いた場合には、この加水分解反応は、通常室温から $100^{\circ}\text{C}$ 程度で行う方法が好ましい例として例示される。

t-ブトキシカルボニル（Boc）基の場合には、対応する保護アミンを公知の鉱酸あるいはルイス酸と反応させることによって除去することができる。公知の鉱酸、ルイス酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩化アルミニウム、プロモトリメチルシラン、ヨードトリメチルシラン等が挙げられ、塩酸が好ましい例として例示される。この鉱酸あるいはルイス酸の添加量は、保護アミンに対して、通常1倍モルから溶媒量程度が例示される。この反応は、媒体中にて行っても良いが、上記の酸を媒体として行うことも好ましい。媒体としては、メタノール、エタノール、n-プロパノール等の低級アルコール、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジクロロメタン等が挙げられ、メタノールあるいはエタノールが好ましい例として例示される。この反応は、通常、 $-30 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、特に、 $0^{\circ}\text{C} \sim$ 室温程度で実施することが好ましく、例えば、1乃至10時間反応させることが好ましい。

水酸基およびアミノ基の保護基の除去は、段階的に行なっても、一括して行なってもよいが、例えば、 $R^{2'}$ がベンジルオキシ基であり、 $R^3$ がベンジル基であり、 $R^4$ がベンジル基またはベンジルオキシカルボニル基である組み合わせにおいては、同一条件により脱保護が可能であって、一括して脱保護することが好ましい。また、 $R^{2'}$ がベンジルオキシ基であり、 $R^4$ が $t$ -ブトキシカルボニル基である組み合わせにおいては、例えば、 $R^4$ の $t$ -ブトキシカルボニル基を脱保護した後、 $R^{2'}$ のベンジルオキシ基を脱保護する段階的な脱保護の例が挙げられる。但し、その順序はこれらに限定されるものでなく、化合物の物性等により適宜選択して行なうことが好ましい。各々の保護基を脱保護する際の条件は前述の通りである。またこれらは、特開平9-249623号公報の記載の方法を参考にすることができる。

一般式(1)の化合物としては、2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニルエタノール、2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-(4-ヒドロキシ-3-メチルスルホニルアミノ)フェニルエタノール、2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-(4-ブromo-3-メチルスルホニルアミノ)フェニルエタノール、2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-(4-クロロ-3-メチルスルホニルアミノ)フェニルエタノール、2-[N-[2-(6-ヒドロキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニルエタノール等が例示され、特に好ましい例として該化合物のR体が例示される。

一般式(1)の化合物に関する本発明の製造方法を、以下にさらに詳細に説明する。

#### (製造法1)

一般式(4)の化合物と、一般式(12)の化合物とを縮合することにより、一般式(3)の化合物が得られる。次に、還元して一般式(2)のアミノアルコールを得る。最後に、一括または段階的に保護基を脱保護することにより、一

一般式(1)の化合物が得られる。

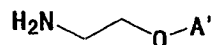
一般式(4)の化合物は公知化合物であり、文献(例えば、ラーセン(A. A. Larsen)ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem) 10巻、462頁、1967年あるいはカイザー(C. Kaiser)ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem) 7巻、49頁、1974年)に記載の方法により合成できる。

一般式(3)の化合物は、新規物質であり、結晶性が比較的良好であり、重要な中間体として特徴的である。この再結晶の工程としては、通常採用できる手法が利用できるが、例えば、メタノール、エタノール等の低級アルコールに溶解させた後、冷却して結晶化せしめる方法が好ましい方法として例示される。

一般式(3)の化合物は、上記一般式(4)の化合物に、一般式(12)の化合物を反応させることにより取得できる。一般式(12)の化合物の添加量は、一般式(4)の化合物に対して、通常0.9乃至5倍モル程度が例示される。この反応は、通常不活性媒体中にて行われることが好ましい。不活性媒体としては、例えば、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等が挙げられ、テトラヒドロフランが好ましい例として例示される。不活性媒体の使用量としては、一般式(4)の化合物1gあたり、通常、1乃至100ml程度が使用される。

この反応は通常、-20~100℃、特に、0℃~50℃で実施することが好ましく、例えば、3乃至10時間反応させることが好ましい。この反応は、酸補足剤として塩基の存在下行うことも好ましく、この塩基として、3級アミンまたは無機塩基が使用できる。3級アミンとしては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンまたはN,N-ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。無機塩基としては、炭酸カリウムまたは炭酸水素カリウム等が例示される。酸補足剤の通常の使用量は、一般式(4)の化合物に対して、1乃至5倍モルが例示される。

一般式(12)で表される化合物は、公知化合物である1級アミン



(特開平 9-249623 号公報に記載の方法により合成) を保護基  $\text{R}^4$  によって保護化することにより取得することができる。即ち、 $\text{R}^4$  がベンジル基である場合には、ベンズアルデヒドによって還元的アルキル化するか、ハロゲン化ベンジル、スルホン酸ベンジル等によってアルキル化すればよい。例えば、還元的アルキル化反応においては、ベンズアルデヒドの添加量は、一般式 (12) の化合物に対して、通常 1 乃至 1.5 倍モル程度が例示される。この反応は、通常テトラヒドロフラン、水、メタノール、エタノール等の媒体中で行うことが好ましいが、メタノールが特に好ましい例として例示される。媒体の使用量としては、一般式 (12) の化合物 1 g あたり、通常 10 乃至 100 ml 程度が例示される。この反応は、通常室温で実施することが好ましく、例えば、3 乃至 10 時間反応させることが好ましい。また、この反応は、通常白金族の触媒存在下で行われることが好ましい。白金族触媒としては、例えば、酸化白金が好ましい例として例示される。白金族触媒の使用量としては、一般式 (12) の化合物に対して、通常 0.01 乃至 0.1 倍モル程度が例示される。さらに、この反応は水素雰囲気下で行われるが、水素圧としては、通常、1~10 気圧、特に、1~3 気圧程度が好ましい例として例示される。

別法として、一般式 (12) の化合物は  $\text{A}'-\text{OH}$  から 2 工程で合成できる。即ち、公知化合物の  $\text{A}'-\text{OH}$  と 1, 2-ジブロモエタンとを反応させブロム体を生成せしめ、さらにアミン ( $\text{NH}_2-\text{R}^4$ ) ( $\text{R}^4$  が置換ベンジル基の場合) と反応させることにより得られる。

$\text{A}'-\text{OH}$  と 1, 2-ジブロモエタンとの反応は、有機溶媒中、通常塩基存在下室温から選択した溶媒の還流温度までの間で行うことが例示される。1, 2-ジブロモエタンは  $\text{A}'-\text{OH}$  に対して 3 乃至 15 倍モル使用することが好ましい。また、溶媒としてジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、2-ブタノン、アセトニトリル、ジグリム、テトラヒドロフランが挙げられ、塩基として



は、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシドなどを $A'-OH$ に対して1及至5倍モル使用することが好ましい。媒体の使用量としては、 $A'-OH$  1 gあたり、通常5乃至100 ml程度が例示される。この反応は、通常60℃～90℃で実施することが好ましく、例えば、3乃至24時間反応させることが好ましい。

ブロム体と $NH_2-R^4$ との反応は、溶媒中あるいは無溶媒で60℃～100℃で行うことが例示される。 $NH_2-R^4$ の使用量は、ブロム体に対して2乃至10倍モルが例示される。また、溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、2-プロパノール等が挙げられる。

一般式(2)の化合物は、上記一般式(3)の化合物を、公知の還元剤によって還元することにより取得できる。還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、ボラン、水素化ジイソブチルアルミニウム等が挙げられ、水素化ホウ素ナトリウム等の金属水素化物あるいはパラジウム等の白金族触媒存在下での水素による還元等が好ましい例として例示される。水素化ホウ素ナトリウムの添加量は、一般式(3)の化合物に対して、通常1乃至3倍モル程度が例示される。この反応は、通常低級アルコール中にて行われることが好ましい。低級アルコールとしては、メタノール、i-プロパノール等が挙げられ、エタノールが好ましい例として例示される。低級アルコールの使用量としては、一般式(3)の化合物1 gあたり、通常1乃至5 ml程度が例示されるが、溶解性が低い場合には、一般式(3)の化合物1 gあたり、通常1乃至5 ml程度のテトラヒドロフランを補助溶媒として添加することが好ましい例として例示される。この反応は、通常、-20～50℃、特に、0℃～室温程度で実施することが好ましく、例えば、1乃至5時間程度反応させることが好ましい。

また、一般式(2)における\*1に関して、RまたはSのいずれかの光学異性体を得ようとする場合には、各種の文献(例えば、阿知波ら、Chem. Pharm. Bull., 43巻、748頁、1995年、或いは野崎ら、J. Org. Chem., 59巻、3064-3076頁、1994年)により公知の

不斉還元触媒の存在下にて不斉還元すればよい。

野崎らの文献の方法は、1, 1-ジメチルアミノアセトンに対しての不斉還元反応であり、 $[\text{RuI}((\text{S})-\text{BINAP})(p\text{-cymene})]^+ \text{I}^-$ のカチオン性ルテニウム-BINAP(2, 2'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル)錯体を用いる方法が知られており、本発明においても好ましい例である。

また、国際公開特許；WO 97/20789公報や、特開平9-157196号公報によれば、ケトンから光学活性なアルコールを作成するに際して、各種説明されている。即ち、金属錯体として各種の配位子を持つ遷移金属が使用されるが、特に好適には、例えば、 $\text{MX}_m\text{L}_n$ （ここで、Mは、鉄、コバルト、ニッケル、ルテニウム、ロジウム、イリジウム、オスミウム、パラジウム、白金などの第VIII族の遷移金属であり、Xは水素、ハロゲン原子、カルボキシル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基等を示し、Lは芳香族化合物やオレフィン化合物等の中性配位子を示す。m、nは整数を示す。）で表すことができる遷移金属錯体を用いられる。これらの遷移金属錯体における遷移金属としては、ルテニウムが望ましいものの一つである。前記の中性配位子が芳香族化合物である場合は、たとえば単環式芳香族化合物が例示される。ここで、前記芳香族化合物は、各種の置換基、例えば、水素原子、飽和あるいは不飽和の炭化水素基、アリル基、あるいは異原子を含む官能基等で置換されていてもよく、任意の個数、任意の位置に置換してもよい。置換基としては、さらに詳しくは、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル等のアルキル基、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のシクロアルキル基、ベンジル、ビニル、アリルなどの不飽和炭化水素等の基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基等の異原子を含む官能基を挙げることができる。

さらに金属錯体の具体的な例としては、例えば、以下の例が挙げられる。

$[(\text{R}, \text{R})-\text{N}-(p\text{-トルエンスルホニル})-1, 2\text{-ジフェニルエチレンジアミン}]$ ベンゼンルテニウム錯体、 $[(\text{R}, \text{R})-\text{N}-(p\text{-トルエンスルホ$

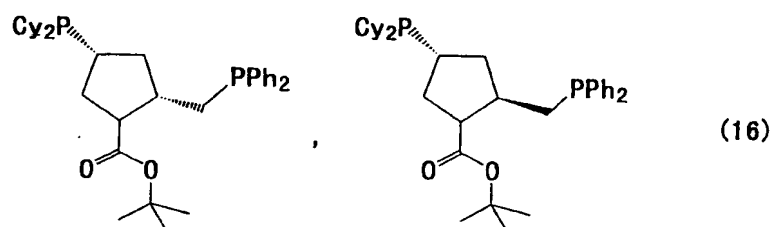
ニル) - 1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、[(R, R)-N-(o-トルエンスルホニル) - 1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、[(R, R)-N-(2-メシチレンスルホニル) - 1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、((R, R)-N-メタンスルホニル-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン) (p-シメン) ルテニウム錯体、((R, R)-N-ベンゼンスルホニル-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン) (p-シメン) ルテニウム錯体、[(R, R)-N-(p-フルオロベンゼンスルホニル) - 1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、((R, R)-N-トリフルオロメタンスルホニル-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン) (p-シメン) ルテニウム錯体、[(R, R)-N-(p-メトキシベンゼンスルホニル) - 1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、((R, R)-N-メタンスルホニル-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン) メシチレンルテニウム錯体、[(R, R)-N-(p-トルエンスルホニル) - 1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] メシチレンルテニウム錯体、ヒドリド-[(R, R)-N-(p-トルエンスルホニル) - 1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] ベンゼンルテニウム錯体、ヒドリド-[(R, R)-N-(p-トルエンスルホニル) - 1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、ヒドリド-[(R, R)-N-(o-トルエンスルホニル) - 1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、ヒドリド-[(R, R)-N-(2-メシチレンスルホニル) - 1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、ヒドリド-((R, R)-N-メタンスルホニル-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン) (p-シメン) ルテニウム錯体、ヒドリド-((R, R)-N-ベンゼンスルホニル-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン) (p-シメン) ルテニウム錯体、ヒドリド-[(R, R)-N-(p-フルオロベンゼンスルホニル) - 1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、ヒドリド-((R, R)-N-トリフルオロメタンスルホニル-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン) (p-シメン) ル

テニウム錯体、ヒドリドー [(R, R) -N- (p-メトキシベンゼンスルホニル) -1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、ヒドリドー ((R, R) -N-メタンスルホニル-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン) メシチレンルテニウム錯体、ヒドリドー [(R, R) -N- (p-トルエンスルホニル) -1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] メシチレンルテニウム錯体、クロロ- [(R, R) -N- (p-トルエンスルホニル) -1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] ベンゼンルテニウム錯体、クロロ- [(R, R) -N- (p-トルエンスルホニル) -1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、クロロ- [(R, R) -N- (o-トルエンスルホニル) -1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、クロロ- [(R, R) -N- (2-メシチレンスルホニル) -1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、クロロ- ((R, R) -N-メタンスルホニル-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン) (p-シメン) ルテニウム錯体、クロロ- ((R, R) -N-ベンゼンスルホニル-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン) (p-シメン) ルテニウム錯体、クロロ- [(R, R) -N- (p-フルオロベンゼンスルホニル) -1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、クロロ- ((R, R) -N-トリフルオロメタンスルホニル-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン) (p-シメン) ルテニウム錯体、クロロ- [(R, R) -N- (p-メトキシベンゼンスルホニル) -1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、クロロ- ((R, R) -N-メタンスルホニル-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン) メシチレンルテニウム錯体、クロロ- [(R, R) -N- (p-トルエンスルホニル) -1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] メシチレンルテニウム錯体等の (ジフェニルエチレンジアミン) ルテニウム錯体である。

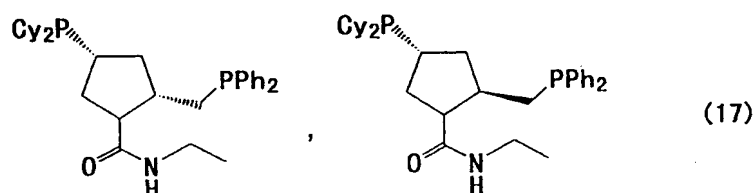
また、以下のロジウム錯体と、以下のキラルホスフィン配位子とを反応せしめて取得できる触媒を用いて、不斉還元することも知られている。例えば、ロジウム錯体としては、 $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{ClO}_4$  (式中、nbdは、ノルボルナジエンを意味する。) や  $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{Cl}]_2$  や、 $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]$

]<sub>2</sub> (式中、codは、シクロオクター1, 5-ジエンを意味する。)等が知られている。また、キラルホスフィン配位子としては、例えば、(2R, 3R)-2, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)-ビスシクロ[2, 2, 1]ヘプト-5-エン〔略称;(R, R)-NORPHOS〕、(R)-5, 5'-ジメトキシ-4, 4', 6, 6'-テトラメチル-2-ジフェニルホスフィノ-2'-ジシクロヘキシルホスフィノ-1, 1'-ビフェニル〔略称;(R)-MOC-BIMOP〕、(R)-5, 5'-ジメトキシ-4, 4', 6, 6'-テトラメチル-2, 2'-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)-1, 1'-ビフェニル〔略称;(R)-Cy-BIMOP〕、(2S, 3S)-1, 4-ビス[ビス(4-メトキシ-3, 5-ジメチルフェニル)ホスフィノ]-2, 3-(O-イソプロピリデン)-2, 3-ブタンジオール〔略称;(S, S)-MOD-DIOP〕、(2S, 3S)-1, 4-ビス(ジフェニルホスフィノ)-2, 3-(O-イソプロピリデン)-2, 3-ブタンジオール〔略称;(S, S)-DIOP〕、(2S, 3S)-1-ジフェニルホスフィノ-4-ジシクロヘキシルホスフィノ-2, 3-(O-イソプロピリデン)-2, 3-ブタンジオール〔略称;(S, S)-DIOCP〕、(R)-1-[ (S)-1', 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エタノール〔略称;(R)-(S)-BPPFOH〕、(S)-1-[ (S)-1', 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エタノール〔略称;(S)-(S)-BPPFOH〕、(1S, 2S)-1-ジフェニルホスフィノ-2-(ジフェニルホスフィノメチル)シクロペンタン〔略称;(S, S)-PPCP〕、(1R, 2R)-1-ジシクロヘキシルホスフィノ-2-(ジフェニルホスフィノメチル)シクロペンタン〔略称;(R, R)-CPCP〕が例示される。

これら公知の触媒の存在下にて、不斉還元をする場合には、予め本願発明におけるこれらの不斉還元が好ましく進行することを確認して適宜選択することができるが、若干選択に適するものが限定される可能性があり、特に好ましくは、例えば、[Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> [式中、codは、シクロオクター1, 5-ジエンを意味する。] のロジウム錯体と、式(16)



または式 (17)



等のいずれかのキラルホスフィン配位子（上記式中、Cyはシクロヘキシル基を意味する。）とを反応せしめて取得できる触媒が好ましい例として挙げられる。即ち、一般式（3）の化合物の塩酸塩を、前記のロジウム錯体  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  と、式（16）または式（17）のいずれかのキラルホスフィン配位子の存在下、水素で還元することにより得られる。これらの反応は文献（阿知波ら、Chem. Pharm. Bull., 43巻、748頁、1995年）に従って行えばよい。例えば、 $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  と、キラルホスフィン配位子（16）および塩基から調製される触媒の存在下、一般式（3）の化合物（ケトアミン）の塩酸塩を、水素で還元することにより、光学活性の一般式（2）の化合物（アミノアルコール）を取得することができる。上記の式（16）または式（17）のキラルホスフィン配位子としては、不斉還元して取得する目的物がR体である場合には、（2R, 4R）のキラルホスフィン配位子を用いることが好ましい。 $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  の添加量は、ケトアミン塩酸塩に対して通常10万分の1倍モルから10分の1倍モル、式（16）のキラルホスフィン配位子の添加量は、Rhに対して通常2.6倍モル程度が例示される。塩基としてはN, N-ジイソプロピルエチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、カリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシド等が挙げられるが

、トリエチルアミンが好ましい例として例示される。塩基の添加量は、ケトアミン塩酸塩に対して通常200分の1倍モル程度が好ましい例として例示される。この反応は、通常、常圧から50気圧程度の水素雰囲気下にて行なわれることが好ましいが、さらに常圧から20気圧程度の水素雰囲気下が好ましい例として挙げられる。この反応は、通常媒体中にて行われることが好ましい。媒体としては、例えば、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、水等が挙げられ、メタノールが好ましい例として例示される。媒体の使用量としては、ケトアミン塩酸塩5mmolに対して、通常5乃至30ml程度が例示される。この反応は、通常0℃から100℃、好ましくは室温から50℃程度で行うことが好ましく、例えば、0.5乃至2日間反応させることが好ましい。

上記の通り、ロジウム錯体から調製される触媒を用いた本不斉還元法においては、反応基質として遊離のケトアミンよりも、その塩酸塩を用いることが好ましい。

続いて、前述した手法に従い、一括または段階的に保護基を除去することにより、一般式(1)で表される化合物を得ることができる。

上記の合成経路において、各工程にて、生成物を公知の精製手段、例えばカラムクロマトグラフィー等により精製することも好ましいが、新規化合物である一般式(3)の化合物等の結晶性が比較的良好であり、簡単な再結晶により、手間をかけることなく、次の工程に使用することが出来、コストや手間が省かれる好ましい方法であることがわかる。また、いずれの工程も特に収率が問題となるものもなく、工程数も比較的少なく好ましい方法であることがわかる。

#### (製造法2)

上述の一般式(3)の化合物は、以下のいずれかの方法によっても合成できる。即ち、一般式(4)で表される化合物と一般式(14)の化合物を縮合することにより、一般式(6)の化合物を得る。次いで、その水酸基を脱離基 $B^3$ へと変換して、一般式(5)の化合物に誘導する。続いて、 $A'-OH$ で表される化合物と縮合することにより、一般式(3)の化合物が得られる。

一般式(4)の化合物と一般式(14)の化合物とを縮合するに際しては、上述の製造法1における、一般式(4)の化合物と一般式(12)の化合物との反応と同様の条件で行なうことができる。なお、一般式(4)と一般式(12)における $R^4$ は、アミノ基の保護基である点において同じであるが、具体的な置換基としては、常に一致する必要はなく、相違していてもよい。

一般式(4)の化合物と一般式(14)の化合物との縮合により取得される一般式(6)の化合物は新規物質であり、必ずしもカラム精製することなく、再結晶等の操作により次の反応工程に使用できる可能性もある好ましい中間体である。

一般式(14)の化合物は、本願明細書の参考例と同様の条件により製造することができるが、 $R^4$ がベンジル基である化合物としては市販品(東京化成社製)が利用でき、特に好ましい。

一般式(5)の化合物は、一般式(6)の化合物の側鎖側の水酸基(一級水酸基)を脱離基 $B^3$ へと変換して取得されるが、脱離基 $B^3$ へと変換するに際しては、例えば、臭化水素-酢酸、三臭化リン、五臭化リン、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン、塩化チオニル、臭化チオニル、臭素-トリフェニルホスフィン、四塩化炭素-トリフェニルホスフィン、四臭化炭素-トリフェニルホスフィン、N-ブromoコハク酸イミド-トリフェニルホスフィン等の公知のハロゲン化剤でハロゲン化するか、あるいはメタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド等のスルホニルクロリドでスルホン酸エステル化することにより取得することができる。例えば、 $B^3$ が臭素である一般式(5)の化合物を得る場合には、一般式(6)の化合物に対して、1乃至10倍モル程度の三臭化リンを作用させる例が例示される。この反応は、通常不活性媒体中にて行われることが好ましい。不活性媒体としては、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素等が挙げられ、ジクロロメタンが好ましい例として例示される。不活性媒体の使用量としては、一般式(6)の化合物1gあたり、通常1乃至10ml程度が例示される。この反応は、通常、 $-30 \sim 100^\circ\text{C}$ 、特に、 $0^\circ\text{C} \sim 50^\circ\text{C}$ 程度で実施することが好ましく、例えば、1乃至5時間反応させることが好ましい。また、



メタンスルホン酸エステルを得る場合には、一般式(6)の化合物に対して、1乃至3倍モル程度のメタンスルホン酸クロリドを作用させる例が例示される。この反応は、通常不活性媒体中にて行われることが好ましい。不活性媒体としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン等が挙げられ、ピリジンが好ましい例として例示される。不活性媒体の使用量としては、一般式(6)の化合物1gあたり、通常1乃至10ml程度が例示される。この反応は、通常、 $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、特に、 $0^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ 程度で実施することが好ましく、例えば、1乃至5時間程度反応させることが好ましい。この反応は、3級アミンの存在下反応せしめることも好ましく、この3級アミンとしては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。この3級アミンの通常の使用量は、1乃至5倍モルが例示される。

スルホン酸エステルは、そのまま次のA'-OHとの縮合反応に用いても良いが、塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、臭化カリウム、ヨウ化カリウム等のハロゲン化剤により公知の方法(例えば、オーガニック シンセシス コレクティブ ボリューム (Org Syn Coll Vol) 4巻、753頁、1963年)でハロゲン置換した後、A'-OHと縮合させても良い。即ち、例えば、ヨウ化物を得る場合には、スルホン酸エステルに対して、通常1乃至10倍モル程度のヨウ化ナトリウムを作用させる例が例示される。この反応は、通常不活性媒体中にて行われることが好ましい。不活性媒体としては、例えば、2-ブタノン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、スルホラン等が挙げられ、アセトンが好ましい例として例示される。不活性媒体の使用量としては、スルホン酸エステル1gあたり、1乃至10ml程度が例示される。この反応は、通常 $0 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、特に、室温 $\sim 100^{\circ}\text{C}$ 程度で実施することが好ましく、例えば、3乃至10時間反応させることが好ましい。

一般式(5)の化合物とA'-OHとの縮合反応は、一般的には、塩基性条件下において、一般式(5)の化合物に、1乃至5倍モルのA'-OHを反応させることが好ましい。塩基性条件としては、炭酸カリウム、水酸化カリウム、水

酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム-*t*-ブトキシド等のアルカリから得られる金属アルコキシドを作用させることが好ましい。金属アルコキシドの使用量は、ハライドあるいはスルホン酸エステルに対して、通常1乃至3倍モル程度が例示される。この反応は、通常不活性媒体中にて行われることが好ましい。不活性媒体としては、例えば、アセトン、2-ブタノン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、スルホラン等が挙げられ、N, N-ジメチルホルムアミドが好ましい例として例示される。不活性媒体の使用量としては、スルホン酸エステル1 gあたり、1乃至10 ml程度が例示される。この反応は、通常室温から100℃程度で実施することが好ましく、例えば、3乃至10時間反応させることが好ましい。

さらに、一般式(3)で表されるケトアミンは、一般式(6)で表される化合物とA'-OHを光延反応により直接縮合させることによっても取得することができる。この光延反応は、文献(例えば、光延ら(ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー(JOC) 50巻、3095頁、1985年)に記載の方法に従って行うことができるが、例えば、一般式(6)の化合物と、1乃至2倍モルのA'-OHを、1乃至2倍モルのトリフェニルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリエチルホスフィン等の3価の有機リン化合物とジエチルアゾジカルボキシレート(DEAD)、N, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド(TMAD)、1, 1-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(ADDP)、シアノメチレントリブチルホスホラン(CMBP)、シアノメチレントリメチルホスホラン(CMMP)等のアゾ化合物あるいはホスホランから調製される縮合剤の存在下行われる例が例示される。この反応は、通常不活性媒体中にて行われることが好ましい。不活性媒体としては、例えば、ベンゼン、トルエン等が挙げられ、テトラヒドロフランが好ましい例として例示される。不活性媒体の使用量としては、一般式(6)の化合物1 gあたり、1乃至10 ml程度が例示される。この反応は、通常0~100℃、好ましくは0℃~50℃程度、特に好ましくは室温~50℃程度で実施することが好ましく、例えば、3乃至10時間程度反応させることが好ましい。

A' - OHは、特開平 9 - 2 4 9 6 2 3 号公報（国際公開特許；WO 9 7 / 2 5 3 1 1 公報）および国際公開特許；WO 9 9 / 0 1 4 3 1 公報に記載されている方法により取得可能であるが、例えば、2-ヒドロキシカルバゾールは市販品（アルドリッチ社製）を使用することが簡便であり好ましい。

かくして得られた一般式（3）の化合物は、以下、上記の製造法 1 と同様の条件に従って合成を進めることにより、一般式（2）、一般式（1）の各化合物を取得することができる。

上記の合成経路において、各工程にて、生成物を公知の精製手段、例えばカラムクロマトグラフィー等により精製することも好ましいが、新規化合物である一般式（3）の化合物等の中間体の結晶性が比較的良好であり、簡単な再結晶により、手間をかけることなく、次の工程に使用することが出来、コストや手間が省かれる好ましい方法であることがわかる。また、いずれの工程も特に収率が問題となるものもなく、工程数も比較的少なく好ましい方法であることがわかる。

#### （製造法 3）

一般式（2）の化合物は、以下の方法によっても取得することができる。即ち、上述の一般式（5）の化合物のカルボニル基を還元して、一般式（7）の化合物を得、続いて A' - OH と縮合させることにより、一般式（2）で表されるアミノアルコールが得られる。

一般式（5）の化合物の還元反応、或いは不斉還元反応は、一般式（3）の化合物から一般式（2）の化合物を合成した上記（製造法 1）の方法と同様の条件下行うことができる。

一般式（7）の化合物と A' - OH との縮合反応は、一般式（5）で表される化合物から一般式（3）で表される化合物を合成した上記（製造法 2）の方法と同様の条件下行うことができ、例えば、塩基性条件下にて反応せしめることが好ましい。

かくして得られた一般式（2）の化合物を、以下、上記の製造法 1 と同様の条件に従って合成を進めることにより、一般式（1）の化合物を取得することができる。

上記の合成経路において、各工程にて、生成物を公知の精製手段、例えばカラムクロマトグラフィー等により精製することも好ましいが、新規化合物である一般式(6)の化合物等を始め、必ずしも精製を必要とせず、例えば、簡単な再結晶によっても次の工程に使用することが出来、コストや手間が省かれる好ましい方法であることがわかる。また、いずれの工程も特に収率が問題となるものもなく、工程数も比較的少なく好ましい方法であることがわかる。

#### (製造法4)

一般式(2)の化合物は、以下のいずれかの方法によっても取得することができる。即ち、前述の一般式(6)の化合物を還元(または不斉還元)して、一般式(8)の化合物を得る。続いて、(i)該一般式(8)の化合物を、その1級水酸基を脱離基 $B^3$ へと変換して、一般式(7)の化合物となし、前述の製造法3に従って、 $A'-OH$ との縮合反応させて、一般式(2)の化合物を取得できる。

また、(ii)該一般式(8)の化合物を $A'-OH$ と光延反応せしめ、一般式(2)の化合物を取得できる。

一般式(6)の化合物の還元反応(或いは不斉還元反応)は、一般式(3)の化合物から一般式(2)の化合物を合成した上記(製造法1)の方法と同様の条件下行うことができる。

一般式(6)の化合物の還元反応(或いは不斉還元反応)により取得される一般式(8)の化合物は新規物質であり、これらは必ずしも精製を必要とせず、例えば、簡単な再結晶によっても次の工程に使用することが出来、コストや手間が省かれる好ましい中間体である。

一般式(7)の化合物は、一般式(8)の化合物の1級水酸基を、上記(製造法2)で述べた、一般式(6)の化合物から一般式(5)の化合物を合成した方法と同様の手法により取得することができる。

また、一般式(8)の化合物と $A'-OH$ を、光延反応により直接縮合させて、一般式(2)の化合物となる工程においては、上記(製造法2)で述べた通り、一般式(8)の化合物と $A'-OH$ を、3価の有機リン化合物とアゾ化合物

あるいはホスホランを縮合剤として用い、反応させればよい。

かくして得られた一般式(2)の化合物は、以下、上記の製造法1と同様の条件に従って、一般式(1)の化合物を取得することができる。

上記の合成経路において、各工程にて、生成物を公知の精製手段、例えばラムクロマトグラフィー等により精製することも好ましいが、新規化合物である一般式(6)の化合物、一般式(8)の化合物等は必ずしも精製を必要とせず、例えば、簡単な再結晶によっても次の工程に使用することが出来、コストや手間が省かれる好ましい中間体である。また、いずれの工程も特に収率が問題となるものもなく、工程数も比較的少なく好ましい方法であることがわかる。

#### (製造法5)

一般式(4)の化合物と、一般式(13)の化合物を縮合させ、一般式(11)の化合物を得、続いてカルボニル基を還元することにより、一般式(10)の化合物を得る。アミノ基を保護化後、さらに、 $A'-OH$ と縮合させて、一般式(9)の化合物を得た後、アミノ基の保護基を一括または段階的に除去することにより、一般式(1)の化合物を得ることができる。

一般式(11)の化合物は、一般式(4)の化合物に、一般式(13)の化合物を作用させることにより取得することができる。一般式(13)の化合物の添加量は、一般式(4)の化合物に対して、通常1乃至5倍モル程度が例示される。この反応は、通常、酸補足剤の存在下行なうことが好ましい。酸補足剤としては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の3級アミン、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられ、水酸化ナトリウムが好ましい例として例示される。この酸補足剤の添加量は、一般式(4)で表される化合物に対して、通常2乃至10倍モル程度が例示される。この反応は、通常メタノール、エタノール、i-プロパノール等の低級アルコール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、あるいはそれらと水との混合媒体中にて行われることが好ましい。媒体の使用量としては、一般式(4)で表される化合物1gあたり、通常1乃至5ml程度が例示される。この反応は、通常0~100℃、特に、0℃~50℃程度で実施することが好ましく、例えば、3乃至

10時間反応させることが好ましい。

一般式(13)の化合物としては、 $B^1$  および  $B^2$  が塩素原子である化合物や、臭素原子である化合物は、市販品(東京化成社製)を利用することができ簡便であり好ましい。

一般式(11)の化合物のカルボニル基の還元反応(または不斉還元反応)は、一般式(3)の化合物から一般式(2)の化合物を合成した上記(製造法1)の方法と同様の条件で行うことができる。

一般式(10)の化合物のアミノ基の保護基  $R^5$  による保護は、公知の方法により行うことができるが、例えば、 $R^5$  が *t*-ブトキシカルボニル基である場合には、一般式(10)の化合物に、酸補足剤の存在下、二炭酸ジ-*t*-ブチルを作用させることにより取得することができる。酸補足剤としては、例えば、トリエチルアミン、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等が好ましい例として例示される。この酸補足剤の添加量は、一般式(10)の化合物(アミノアルコール・塩酸塩)に対して、通常1乃至3倍モルが好ましい例として例示される。この反応は、通常媒体中にて行われることが好ましい。媒体としては、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、*i*-プロパノール、*t*-ブタノール等の低級アルコール、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、あるいはそれらと水との混合媒体等が好ましい例として挙げられ、その使用量としては、一般式(10)のアミノアルコール・塩酸塩1gあたり、通常1乃至10ml程度が例示される。この反応は、通常、 $-20 \sim 80^\circ\text{C}$ 、特に  $0 \sim 50^\circ\text{C}$ 、さらに  $0^\circ\text{C}$ ～室温で実施することが好ましく、例えば、1乃至10時間反応させる例が例示される。

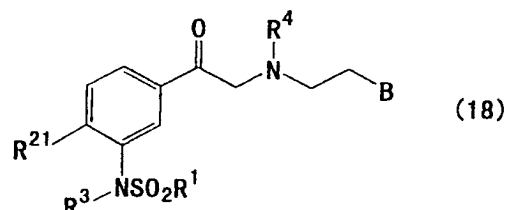
一般式(9)の化合物の保護基の除去は、公知の方法により一括または段階的に行うことができ、一般式(1)の化合物を取得することができる。

上記の合成経路において、各工程にて、生成物を公知の精製手段、例えばカラムクロマトグラフィー等により精製することも好ましいが、各中間体、特に一般式(18)の一部である一般式(11)の化合物および一般式(19)の一部

である一般式(10)の化合物は必ずしも精製を必要とせず、例えば、簡単な再結晶によっても次の工程に使用することができ、コストや手間が省かれる好ましい方法であることがわかる。また、いずれの工程も特に収率が問題となるものもなく、工程数も比較的少なく好ましい方法であることがわかる。

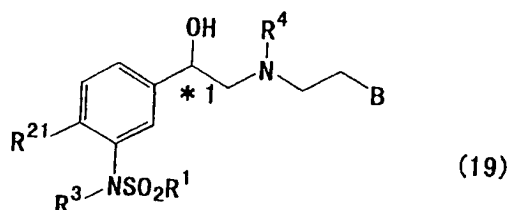
以上に開示された製造法1～5におけるカルボニル基の不斉還元工程は特徴的であり、各製造法において特に好ましい工程である。

本発明の製造方法において用いられる好ましい中間体としては、前述の一般式(5)、(6)および(11)の化合物を合わせた下記一般式(18)



[式中、 $R^1$  は、低級アルキル基またベンジル基、 $R^{21}$  は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基また保護化された水酸基を示す。 $R^3$  は、アミノ基の保護基または水素原子を示し、 $R^4$  は、アミノ基の保護基または水素原子を示し、Bは水酸基または脱離基を示す。]で表される化合物またはその塩が挙げられる。この一般式(18)の化合物は結晶性が良好であって好ましい化合物である。

またその他の好ましい中間体としては、前述の一般式(7)、(8)および(10)の化合物を合わせた下記一般式(19)



[式中、 $R^1$  は、低級アルキル基またベンジル基、 $R^{21}$  は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基また保護化された水酸基を示す。 $R^3$  は、水素原子またはアミノ基の保護基を示し、 $R^4$  は、アミノ基の保護基または水素原子を示し、Bは水酸基または脱離基を示す。\*1は、不斉炭素原子を意味する。]で表される化合物またはその塩が挙げられる。

前述した通り、一般式(1)の化合物は、 $R^6$ が水素原子の場合、2つの異なる光学活性体として存在し得る。本発明に記載の方法はラセミ混合物、および必要ならば光学異性体も与え得る。上記で説明した反応は、関与する立体化学を変化させるものではない。

$R^6$ が水素原子の場合、\*1において2種の異性体の混合物が得られた後に光学異性体を分離したい場合には、樟脳スルホン酸、マンデル酸、置換マンデル酸のような光学的に活性な酸との付加塩として、分別晶析などの適当な方法により分離できる。分別晶析は、適当な溶媒、好ましくは低級アルコール(例えば、メタノール、エタノール、i-プロパノールおよびその混合物)を使用して行うことができる。各組の鏡像異性体は、ジアステレオマー塩の形成、光学活性カラムを使用するクロマトグラフィーあるいはその他の手段により純粋異性体に分離できる。出発原料の一方が光学的に活性である場合には、このようにして得られたジアステレオマーの混合物は、上記の手法により純粋異性体に分離される。この分離は、一般式(1)で表される化合物を用いて行っても良いが、一般式(1)の、上記各製造方法(1~5)の工程で得られる中間体アミノアルコール(2)、(7)、(8)、(9)、(10)の段階で行っても良い。光学活性の異性体に分離精製することによって、より高活性の異性体のみを使用するために、効果の向上あるいは副作用の解離などが可能であり、医薬として好ましい。

本発明における一般式(1)、(2)、(3)、(5)、(6)、(7)、(8)、(9)、(10)、(11)、(18)および(19)の化合物の塩には、公知の塩が挙げられ、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸二水素塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、メタンスルホン酸塩や、あるいは樟脳スルホン酸、マンデル酸、置換マンデル酸のような光学的に活性な酸との付加塩が含まれるが、医薬的に許容される塩が特に好ましい。一般式(1)、(2)、(3)、(5)、(6)、(7)、(8)、(9)、(10)、(11)、(18)および(19)の化合物からその塩となす場合には、メタノール、エタノールなどのアルコール類に溶解し、当量もしくは数倍量の酸成分を加えることにより、それらの酸付加塩を得ることが



できる。用いられる酸成分としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硫酸水素、リン酸二水素、クエン酸、マレイン酸、酒石酸、フマル酸、グルコン酸、メタンスルホン酸などの医薬的に許容される鉱酸または有機酸を挙げることができる。

## 実施例

以下の実施例により本発明をさらに説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

なお、薄層クロマトグラフィー (TLC) は、precoated silica gel 60 F254 (Merck社製) を使用した。クロロホルム：メタノール (1：0～4：1)、クロロホルム：アセトン (1：0～10：1)、またはn-ヘキサン：酢酸エチル (1：0～1：10) により展開後、UV (254 nm) 照射、ニンヒドリンによる呈色により確認した。TLCのR<sub>f</sub>値は遊離アミンの値を示す。カラムクロマトグラフィーは、silica gel 60 (230～400メッシュ; Merck社製) を使用した。核磁気共鳴スペクトル (NMR) の測定は、Gemini-300 (FT-NMR, Varian社製) を用いて実施した。マススペクトル (MS) はJEOL-JMS-SX102を用い、高速電子衝突マススペクトラム (FAB-MS) により測定した。

## 参考例1

N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)] エチルアミンの合成

N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)] エチルアミン (特開平9-249623号公報に記載の方法により合成) (20g) のメタノール (500ml) 溶液に、ベンズアルデヒド (9.38g) を加え、室温で1時間攪拌した。アルゴン雰囲気下、酸化白金 (1.00g、和光純薬社製) を加えた後、常圧の水素雰囲気下、3時間攪拌した。反応系内をアルゴンで置換した後、ベンズアルデヒド (1.88g) を加え、常圧の水素雰囲気下、さらに3時間攪拌した。アルゴン置換後、触媒を濾別し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をエタノ

ールから再結晶し、減圧下で乾燥することにより、標記化合物を微黄色結晶（25.2 g）として得た。R<sub>f</sub> = 0.6（クロロホルム：メタノール = 10 : 1）、MH<sup>+</sup> = 317

<sup>1</sup>H-NMR（DMSO-d<sub>6</sub>；フリー体）：2.30（1H, s）、2.91（2H, t, J = 5.8）、3.79（2H, s）、4.11（2H, t, J = 5.8）、6.77（1H, dd, J = 8.5, 2.2）、6.96（1H, d, J = 2.2）、7.10（1H, m）、7.20-7.44（7H, m）、7.92-8.00（2H, m）、11.09（1H, s）

## 参考例 2

N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミンの別途合成

### A. 2-(2-ブロモエトキシ)カルバゾールの合成

2-ヒドロキシカルバゾール（30 g、アルドリッチ社製）、炭酸カリウム（113.1 g、関東化学社製）及び1,2-ジブロモエタン（211 ml、東京化成社製）の2-ブタノン（165 ml、和光純薬社製）の混合物を還流温度で28時間激しく攪拌した。水（1050 ml）に反応液を一気に投入し、攪拌し、析出した結晶を濾取し、水（1 L）で洗浄し、さらに2-プロパノール（250 ml）で洗浄後、室温で減圧乾燥し、標記化合物（43.43 g）を白色固体として得た。R<sub>f</sub> = 0.51（酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 2）

<sup>1</sup>H-NMR（DMSO-d<sub>6</sub>）：3.82-3.85（2H, m）、4.36-4.43（2H, m）、6.80（1H, dd, J = 8.5, 2.2）、6.99（1H, d, J = 2.2）、7.11（1H, m）、7.29（1H, m）、7.42（1H, d, J = 8.3）、7.98（1H, d, J = 8.5）、8.00（1H, d, J = 7.7）、11.13（1H, s）

B. N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミンの合成

上記A工程で得た化合物（80 g）のベンジルアミン（270 ml、東京化成社製）の混合物を内温100℃で4時間加熱攪拌した。水（2.3 L）に反応

液を一気に投入し、30分間攪拌後、析出した結晶を濾取した。結晶を水(1.5 L)、2-プロパノール(1 L)で洗浄し、室温で減圧乾燥後、標記化合物(76.5 g)を取得した。Rf = 0.33 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2)

上記取得した化合物は、参考例1の化合物とNMRが一致した。

#### 実施例1

2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニルエタノン・塩酸塩(製造法1)の合成

参考例で取得したN-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチルアミン(21.7 g)のテトラヒドロフラン(100 ml)溶液に、2-ブロモ-1-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニルエタノン(ラーセン(A. A. Larsen)ら、J. Med. Chem., 10, 462 (1967)により報告された方法により調製)(10 g)のテトラヒドロフラン(100 ml)溶液を滴下し、室温で一晩攪拌した。沈殿を濾別し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム : アセトン = 1 : 0 ~ 50 : 1で溶出)で精製することにより、標記化合物を白色結晶として得た(16.80 g)。Rf = 0.3 (クロロホルム : アセトン = 20 : 1)、MH<sup>+</sup> = 529

上記で取得した遊離の化合物を10%塩酸-メタノール(東京化成社製)を用いて塩酸塩とした。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> : 塩酸塩) : 2.99 (3H, s)、3.65-3.80 (2H, m)、4.46-4.70 (4H, m)、5.03-5.18 (2H, m)、6.58 (1H, d, J=8.8)、6.92 (1H, s)、7.10 (1H, t, J=7.4)、7.29 (1H, t, J=7.4)、7.41-7.78 (10H, m)、7.91 (1H, d, J=8.8)、7.98 (1H, d, J=7.7)、10.16 (1H, s)、10.80 (1H, s)、11.20 (1H, s)

## 実施例 2

2 - [N-ベンジル-N- [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)] エチル] アミノ-1 - (4-ベンジルオキシ-3-メチルスルホニルアミノ) フェニルエタノン (製造法1) の合成

参考例で取得したN-ベンジル-N- [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)] エチルアミン (15.9 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、2-ブromo-1 - (4-ベンジルオキシ-3-メチルスルホニルアミノ) フェニルエタノン (ラーセン (A. A. Larsen) ら、J. Med. Chem., 10, 462 (1967) により報告された方法により調製) (10 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液を滴下し、室温で一晩攪拌した。沈殿を濾別し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: アセトン = 1 : 0 ~ 50 : 1 で溶出) で精製することにより、標記化合物を白色結晶として得た (14.80 g)。R<sub>f</sub> = 0.3 (クロロホルム: アセトン = 20 : 1)、M<sup>+</sup>H = 635

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.92 (3H, s)、3.03 (2H, m)、3.87 (2H, s)、4.11 (2H, s)、4.16 (2H, m)、5.25 (2H, s)、6.74-8.05 (20H, m)、9.18 (1H, s)、11.05 (1H, s)

## 実施例 3

(±) - 2 - [N-ベンジル-N- [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)] エチル] アミノ-1 - (3-メチルスルホニルアミノ) フェニルエタノール (製造法1) の合成

実施例1で取得した2 - [N-ベンジル-N- [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)] エチル] アミノ-1 - (3-メチルスルホニルアミノ) フェニルエタノン (10 g) のエタノール: テトラヒドロフラン (1 : 3、200 ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (1.44 g、関東化学社製) を0℃で加え、同温度で3時間攪拌した。反応液に過剰のメタノール、0.1N-塩酸を順次加え、30分間攪拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和

重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去した。残渣を減圧下に乾燥することにより、標記化合物（10.04 g）をアモルファスとして得た。R<sub>f</sub> = 0.33（ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1）、MH<sup>+</sup> = 531

<sup>1</sup>H-NMR（DMSO-d<sub>6</sub>）：2.75（2H, d, J = 6.1）、2.91（3H, s）、2.95–3.01（2H, m）、3.80（2H, brs）、4.02–4.09（2H, m）、4.66–4.69（2H, m）、5.47（1H, brs）、6.73（1H, dd, J = 8.4, 1.9）、6.92（1H, d, J = 2.0）、7.02–7.45（7H, m）、7.93–8.00（2H, m）、11.06（1H, s）

#### 実施例 4

(R) - 2 - [N-ベンジル-N- [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) ] エチル] アミノ-1- (3-メチルスルホニルアミノ) フェニルエタノール（製造法1）の合成

[Rh(cod)Cl]<sub>2</sub>（87.4 mg、和光純薬社製）と、一般式（16）に記載のキラルホスフィン配位子の（2R, 4R）体（260.7 mg、富士薬品社製）と、実施例1で取得した塩酸塩（1 g）とのメタノール（脱気処理した後使用した）（3 ml）溶液に、アルゴン雰囲気下、トリエチルアミン（0.01 ml）を加え、常圧の水素雰囲気下、室温で16時間撹拌した。減圧下に溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解した後、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残渣を減圧にて乾燥することにより、標記化合物（747 mg）を油状物として得た。

ここで取得した化合物のHPLCにおける保持時間が、実施例3の化合物の一方のピークの保持時間と一致することを確認した。

HPLC：保持時間（R体：22.0分（S体：19.2分））

（カラム：CHIRALPAK AD（ダイセル化学社製；4.6 mm ID × 250 mm）、溶媒：ヘキサン／エタノール = 20／80、流速：0.5 ml／

min、検出波長 254 nm、40 °C)

#### 実施例 5

(±) - 2 - [N-ベンジル-N- [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)] エチル] アミノ-1 - (4-ベンジルオキシ-3-メチルスルホニルアミノ) フェニルエタノール (製造法 1) の合成

実施例 2 で取得した 2 - [N-ベンジル-N- [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)] エチル] アミノ-1 - (4-ベンジルオキシ-3-メチルスルホニルアミノ) フェニルエタノン (10 g) のエタノール:テトラヒドロフラン (1:3、200 ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (1.19 g、関東化学社製) を 0 °C で加え、同温度で 3 時間撹拌した。反応液に過剰のメタノール、0.1 N-塩酸を順次加え、30 分間撹拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去した。残渣を減圧下に乾燥することにより、標記化合物 (10.03 g) をアモルファスとして得た。R<sub>f</sub> = 0.25 (ヘキサン:酢酸エチル = 2:1)、M<sup>+</sup>H = 637

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.8-2.9 (3H, m)、3.0-3.5 (2H, m)、3.5-3.8 (2H, m)、4.1-4.6 (5H, m)、4.9-5.0 (2H, m)、6.7-6.9 (4H, m)、7.0-7.1 (1H, m)、7.1-7.5 (11H, m)、7.5-7.7 (2H, m)、7.8-8.0 (2H, m)、8.7-8.8 (1H, m)

#### 実施例 6

(R) - 2 - [N-ベンジル-N- [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)] エチル] アミノ-1 - (4-ベンジルオキシ-3-メチルスルホニルアミノ) フェニルエタノール (製造法 1) の合成

[Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> (70.4 mg、和光純薬社製) と、一般式 (16) のキラルホスフィン配位子の (2R, 4R) 体 (220 mg、富士薬品社製) と、2 - [N-ベンジル-N- [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)] エチル] アミノ-1 - (4-ベンジルオキシ-3-メチルスルホニルアミノ)

）フェニルエタノン・塩酸塩（実施例2で取得した遊離の化合物3を10%塩酸-メタノールを用いて塩酸塩とした）（1g）とのメタノール（脱気処理した後使用した）（3ml）溶液に、アルゴン雰囲気下、トリエチルアミン（0.01ml）を加え、常圧の水素雰囲気下、室温で16時間撹拌した。減圧下に溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解した後、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残渣を減圧下に乾燥することにより、標記化合物（876mg）を油状物として得た。

ここで取得した化合物のHPLCにおける保持時間が、実施例5の化合物の一方のピークの保持時間と一致することを確認した。

HPLC：保持時間（R体：35分（S体：25分））

（カラム：CHIRALCEL OJ-R（ダイセル化学社製；4.6mm ID×150mm）、溶媒：0.5M過塩素酸ナトリウム水溶液／アセトニトリル＝75／25、流速：0.5ml/min、検出波長 254nm、40℃）

#### 実施例7

（±）-2-〔N-〔2-（9H-カルバゾール-2-イルオキシ）〕エチル〕アミノ-1-（3-メチルスルホニルアミノ）フェニルエタノール（製造法1）の合成

実施例3で取得した（±）-2-〔N-〔2-（9H-カルバゾール-2-イルオキシ）〕エチル〕アミノ-1-（3-メチルスルホニルアミノ）フェニルエタノール（10g）をテトラヒドロフラン（100ml）とメタノール（100ml）の混合溶媒に溶解し、窒素雰囲気下で水酸化パラジウム-炭素触媒（1g、ナカライテスク社製）を加え、常圧の水素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。触媒を濾別後、減圧下に溶媒を留去した。結晶を吸引濾取して、テトラヒドロフランとメタノールの混合溶媒（1：1）で洗浄した。次いで、結晶をメタノール（150ml）に溶解し、0.1N-塩酸-エタノールを加え塩酸塩とした後、析出した結晶を吸引濾取した。結晶を減圧下に加熱（40℃）乾燥することにより、標記化合物の塩酸塩（7.50g）を白色結晶として得た。R<sub>f</sub>＝0.3（クロロホルム：メタノール＝10：1）、MH<sup>+</sup>＝441

ここで取得した化合物が、公知（特開平 9-249623 号公報）の方法に従い取得した標記化合物と一致することを、HPLC の保持時間が一致することにより確認した。

#### 実施例 8

(R)-2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニルエタノール（製造法 1）の合成

標記化合物の塩酸塩（0.75 g）は、実施例 4 で取得した (R)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニルエタノール（1 g）から、実施例 7 と同様の反応条件に従い保護基を除去することにより取得した。

ここで取得した化合物が、公知（特開平 9-249623 号公報）の方法に従い取得した標記化合物と一致することを、HPLC の保持時間が一致することにより確認した。

#### 実施例 9

(±)-2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-(4-ヒドロキシ-3-メチルスルホニルアミノ)フェニルエタノール（製造法 1）の合成

実施例 5 で取得した (±)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-(4-ベンジルオキシ-3-メチルスルホニルアミノ)フェニルエタノール（10 g）をテトラヒドロフラン（100 ml）とメタノール（100 ml）の混合溶媒に溶解し、窒素雰囲気下で水酸化パラジウム-炭素触媒（1 g、ナカライテスク社製）を加え、常圧の水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。触媒を濾別後、減圧下に溶媒を留去した。結晶を吸引濾取して、テトラヒドロフランとメタノールの混合溶媒（1:1）で洗浄した。次いで、結晶をメタノール（150 ml）に溶解し、0.1 N-塩酸-エタノール（東京化成社製）を加え塩酸塩とした後、析出した結晶を吸引濾取した。結晶を減圧下に加熱（40℃）乾燥することにより、標記化合物の塩酸塩



(6.96 g) を白色結晶として得た。Rf = 0.3 (クロロホルム：メタノール = 10 : 1)、MH<sup>+</sup> = 493

ここで取得した化合物が、公知（特開平9-249623号公報）の方法に従い取得した標記化合物と一致することを、HPLCの保持時間が一致することにより確認した。

#### 実施例 10

(R)-2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-(4-ヒドロキシ-3-メチルスルホニルアミノ)フェニルエタノール（製造法1）の合成

標記化合物の塩酸塩（0.70 g）は、実施例6で取得した(R)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-(4-ベンジルオキシ-3-メチルスルホニルアミノ)フェニルエタノール（1 g）から、実施例9と同様の反応条件に従い保護基を除去することにより取得した。

ここで取得した化合物が、公知（特開平9-249623号公報）の方法に従い取得した標記化合物と一致することを、HPLCの保持時間が一致することにより確認した。

#### 実施例 11

2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル)]アミノ-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)]フェニルエタノン（製造法2）の合成

N-ベンジル-2-エタノールアミン（11.2 ml、東京化成社製）に、2-ブロモ-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)]フェニルエタノン（10 g）のテトラヒドロフラン（100 ml）溶液を滴下し、室温で16時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後、残渣をエタノールで再結晶することにより、標記化合物（11.84 g）を白色結晶として得た。Rf = 0.2（ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1）、MH<sup>+</sup> = 454

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) : 1.96–2.24 (2H, m)、2.56–2.63 (2H, m)、3.07 (3H, s)、3.45 (2H, s)、3.59 (1H, d,  $J=11.2$ )、4.08 (1H, d,  $J=11.2$ )、4.83 (2H, s)、7.16–7.44 (14H, m)

#### 実施例 12

2-[N-ベンジル-N-(2-ブロモエチル)]アミノ-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)]フェニルエタノン(製造法2)の合成

実施例11で取得した2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル)]アミノ-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)]フェニルエタノン(10g)のジクロロメタン(150ml)溶液を0℃に冷却し、三臭化リンのジクロロメタン溶液(110.5ml、アルドリッチ社製(1M))を加え、15分間攪拌した。次いで、50℃で1時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、残渣を水-メタノールから再結晶することにより、標記化合物の臭化水素酸塩(10.54g)を白色結晶として得た。 $R_f=0.62$ (ヘキサン:酢酸エチル=3:1)、 $M^+=515$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) : 3.0~3.5 (7H, m)、3.5~4.5 (4H, m)、4.8~5.0 (2H, m)、7.1~8.0 (14H, m)

#### 実施例 13

2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)]フェニルエタノン(製造法2)の合成

実施例12で取得した2-[N-ベンジル-N-(2-ブロモエチル)]アミノ-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)]フェニルエタノン・臭化水素酸塩(10g)と2-ヒドロキシカルバゾール(4.61g、アルドリッチ社製)の、水(50ml)とテトラヒドロフラン(150ml)混合溶液に、2N-水酸化ナトリウム水溶液(16.8ml)を-10℃に加え、室温で2時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、残渣をトルエン(200ml)

に溶解した。有機層を2N-水酸化ナトリウム水溶液で4回、次いで飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（アセトン：トルエン＝0：1～1：40で溶出）で精製することにより、標記化合物（9.32g）を油状物として得た。R<sub>f</sub>：0.3（アセトン：トルエン＝1：30）、MH<sup>+</sup>＝619

上記で取得した遊離の化合物を10%塩酸-メタノール（東京化成社製）を用いて塩酸塩とした。

<sup>1</sup>H-NMR（DMSO-d<sub>6</sub>；塩酸塩）：3.12（3H, s）, 3.72（2H, br）, 4.46-4.68（4H, m）, 4.95（2H, s）, 5.12（2H, br）, 6.52（1H, d, J=7.7）, 6.95（1H, d, J=1.9）, 7.11（1H, t, J=7.7）, 7.16-7.34（6H, m）, 7.40-7.50（4H, m）, 7.54（1H, t, J=8.2）, 7.66-7.78（3H, m）, 7.83（1H, d, J=7.7）, 7.85（1H, d, J=8.5）, 7.95-8.02（2H, m）, 10.79（1H, br）, 11.23（1H, br）

#### 実施例14

2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)]フェニルエタノン（製造法2）の合成

実施例11で取得した2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル)]アミノ-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)]フェニルエタノン（10g）、2-ヒドロキシカルバゾール（6.07g）、トリ-n-ブチルホスフィン（6.71g、東京化成社製）のテトラヒドロフラン（200ml）溶液に、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン（8.36g、東京化成社製）を加え、室温で12時間攪拌した。析出した結晶を濾別し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（アセトン：トルエン＝0：1～1：40で溶出）で精製することにより、標記化合物（10.24g）を油状物として得た。

ここで取得した化合物が、実施例 13 で取得した標記化合物と一致することを、HPLC の保持時間が一致することにより確認した。

#### 実施例 15

(±) - 2 - [N - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)] エチル] アミノ-1 - (3-メチルスルホニルアミノ) フェニルエタノール (製造法 2) の合成

以下実施例 3、7 と同様に順次合成を進めることにより、実施例 13 で取得した化合物 (5 g) から、標記化合物の塩酸塩 (3.77 g) を白色結晶として得た。

ここで取得した化合物が、公知 (特開平 9-249623 号公報) の方法に従い取得した標記化合物と一致することを、HPLC の保持時間が一致することにより確認した。

#### 実施例 16

(±) - 2 - [N-ベンジル-N-(2-ブロモエチル)] アミノ-1 - [3 - (N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)] フェニルエタノール (製造法 3) の合成

実施例 12 で取得した 2 - [N-ベンジル-N-(2-ブロモエチル)] アミノ-1 - [3 - (N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)] フェニルエタノン・臭化水素酸塩 (10 g) のメタノール (300 ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (1.27 g、関東化学社製) を 0℃ で加え、同温度で 3 時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) と 0.1 N-塩酸 (50 ml) を順次加え、30 分攪拌した。減圧下に溶媒留去した後、析出した結晶を水-メタノールから再結晶することにより、標記化合物の塩酸塩 (8.82 g) を白色結晶として得た。R<sub>f</sub> = 0.4 (ヘキサン:酢酸エチル = 2:1)、MH<sup>+</sup> = 518

#### 実施例 17

(R) - 2 - [N-ベンジル-N-(2-ブロモエチル)] アミノ-1 - [3 - (N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)] フェニルエタノール (製造法 3) の合成

標記化合物の塩酸塩（8.64 mg）は、実施例 12 で取得した化合物（臭化水素酸塩、1 g）を、実施例 4 に準じて処理して取得した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.39–2.48 (1H, m)、2.66–2.71 (1H, m)、2.85–2.94 (1H, m)、2.92 (3H, s)、2.99–3.08 (1H, m)、3.40 (2H, t,  $d=6.4$ )、3.58 (1H, d,  $J=13.4$ )、3.84 (1H, s)、3.88 (1H, d,  $J=13.4$ )、4.59 (1H, dd,  $J=3.3, 10.1$ )、4.82 (2H, s)、7.12–7.39 (14H, m)

#### 実施例 18

(±)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)]フェニルエタノール（製造法 3）の合成

実施例 16 で取得した (±)-2-[N-ベンジル-N-(2-ブロモエチル)]アミノ-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)]フェニルエタノール・塩酸塩（10 g）と 2-ヒドロキシカルバゾール（4.96 g）の、水（50 ml）とテトラヒドロフラン（150 ml）の混合溶液に、2N-水酸化ナトリウム水溶液（45.1 ml）を  $-10^\circ\text{C}$  で加え、室温で 2 時間攪拌する。減圧下に溶媒を留去し、残渣をトルエン（200 ml）に溶解した。有機層を 2N-水酸化ナトリウム水溶液で 4 回、次いで飽和食塩水で 1 回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（アセトン：トルエン=0：1～1：20 で溶出）で精製することにより、標記化合物（6.22 g）を油状物として得た。Rf : 0.3（アセトン：トルエン=1：20）

#### 実施例 19

(±)-2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニルエタノール（製造法 3）の合成

標記化合物の塩酸塩（3.75 g）は、実施例 18 で取得した (±)-2-

[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)]フェニルエタノール(5g)から、実施例7と同様の反応条件に従い保護基を除去することにより取得した。

ここで取得した化合物が、公知(特開平9-249623号公報)の方法に従い取得した標記化合物と一致することを、HPLCの保持時間が一致することにより確認した。

#### 実施例20

(±)-2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル)]アミノ-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)]フェニルエタノール(製造法4)の合成

実施例11で取得した2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル)]アミノ-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)]フェニルエタノール(10g)のエタノール:テトラヒドロフラン(1:3、232ml)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(1.67g、関東化学社製)を0℃で加え、同温度で3時間攪拌した。反応液に過剰のメタノール、0.1N-塩酸を順次加え、30分攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒留去した後、得られた結晶を減圧下に乾燥することにより、標記化合物(10.06g)を白色結晶として得た。Rf=0.2(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)、MH<sup>+</sup>=456

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>): 2.55(1H, dd, J=13.5, 9.3)、2.61-2.71(2H, m)、2.76-2.86(1H, m)、2.91(3H, s)、3.54-3.72(3H, m)、3.83(1H, d, J=13.5)、4.61(1H, dd, J=9.3, 3.9)、4.82(2H, s)、7.10-7.37(14H, m)

#### 実施例21

(±)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イル

オキシ) ] エチル] アミノ-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)] フェニルエタノール (製造法4) の合成

実施例20で取得した(±)-2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル)] アミノ-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)] フェニルエタノール (10 g)、2-ヒドロキシカルバゾール (4.03 g)、トリn-ブチルホスフィン (4.45 g) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に、1, 1'-(アゾジカルボニル) ジピペリジン (5.55 g) を加え、室温で12時間攪拌した。析出した結晶を濾別し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン:トルエン=0:1~1:20で溶出) で精製することにより、標記化合物 (9.54 g) を油状物として得た。

ここで取得した化合物が、実施例18で取得した化合物と一致することを、HPLC (高速液体クロマトグラフィー) の保持時間が一致することにより確認した。

#### 実施例22

(±)-2-[N-ベンジル-N-(2-ブromoエチル)] アミノ-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)] フェニルエタノール (製造法4) の合成

実施例20で取得した(±)-2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル)] アミノ-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)] フェニルエタノール (10 g) のジクロロメタン (150 ml) 溶液を0℃に冷却し、三臭化リンのジクロロメタン溶液 (66.0 ml、アルドリッチ社製 (1M)) を加え、15分間攪拌した。次いで、50℃で1時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、残渣を水-メタノールから再結晶することにより、標記化合物の臭化水素酸塩 (9.87 g) を白色結晶として得た。

#### 実施例23

(±)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)] エチル] アミノ-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニル

アミノ) ] フェニルエタノール (製造法 4) の合成

標記化合物 (3. 10 g) は、実施例 2 2 で取得した化合物の臭化水素酸塩 (5 g) を、実施例 1 8 に準じて処理して取得した。

ここで取得した化合物が、実施例 1 8 で取得した化合物と一致することを、HPLC (高速液体クロマトグラフィー) の保持時間が一致することにより確認した。

#### 実施例 2 4

2 - [N-ベンジル-N- (2-ブロモエチル) ] アミノ-1 - [3 - (N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ) ] フェニルエタノン・塩酸塩 (製造法 5) の合成

2-ブロモ-1 - [3 - (N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ) ] フェニルエタノン (5 g) と 2-ブロモエチルアミン臭化水素酸塩 (13. 40 g、東京化成社製) のテトラヒドロフラン (90 ml) と水 (10 ml) の混合溶液に、室温で 2N-水酸化ナトリウム水溶液 (32. 7 ml) をゆっくり滴下した。同温度で 5 時間攪拌した後、反応液に 3N-塩酸を加え pH = 1 とした。析出した結晶を水で洗浄し、減圧下に乾燥することにより標記化合物 (3. 02 g) を白色結晶として得た。MH<sup>+</sup> = 426

#### 実施例 2 5

(R) - 2 - [N- (2-ブロモエチル) ] エチルアミノ-1 - [3 - (N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ) ] フェニルエタノール・塩酸塩 (製造法 5) の合成

標記化合物の塩酸塩 (1. 37 g) は、実施例 2 4 で取得した化合物 (1. 5 g) を、実施例 4 に準じて処理して取得した。MH<sup>+</sup> = 428

#### 実施例 2 6

(R) - 2 - [N- (t-ブトキシカルボニル) -N- [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) ] エチル] アミノ-1 - [3 - (N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ) ] フェニルエタノール (製造法 5) の合成

実施例 2 5 で取得した (R) - 2 - [N- [2 - (9H-カルバゾール-2



－イルオキシ) ] エチル] アミノ－1－[ 3－(N－ベンジル－N－メチルスルホニルアミノ) ] フェニルエタノール・塩酸塩 (1 g) と二炭酸ジ－t－ブチル (5.78 g、和光純薬社製) の、水 (50 ml) とメタノール (150 ml) の混合溶液に、トリエチルアミン (3.69 ml) を 0℃ でゆっくり滴下した。次いで、反応液を室温で一晩攪拌した後、溶媒を減圧下に留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和重曹水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残渣をエタノールで再結晶することにより、標記化合物 (1.11 g) を白色結晶として得た。R<sub>f</sub> = 0.5 (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1)、MH<sup>+</sup> = 631

#### 実施例 27

(R)－2－[N－[2－(9H－カルバゾール－2－イルオキシ) ] エチル] アミノ－1－(3－メチルスルホニルアミノ) フェニルエタノール (製造法 5) の合成

実施例 26 で取得した (R)－2－[N－(t－ブトキシカルボニル)－N－[2－(9H－カルバゾール－2－イルオキシ) ] エチル] アミノ－1－[3－(N－ベンジル－N－メチルスルホニルアミノ) ] フェニルエタノール (1 g) のメタノール (200 ml) 溶液に、0℃ で 10% 塩酸－メタノール溶液 (50 ml) を加え、室温で 6 時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、結晶を吸引濾取してメタノール－ジエチルエーテル (1 : 1) で洗浄した後、減圧下に加熱 (40℃) 乾燥することにより、脱 Boc (t－ブトキシカルボニル) 体 (塩酸塩、872 mg) を白色結晶として得た。続いて、上記の塩酸塩 (500 mg) をテトラヒドロフラン (7.5 ml) と水 (1.5 ml) の混合溶媒に溶解し、窒素雰囲気下で水酸化パラジウム－炭素触媒 (50 mg) を加え、常圧の水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。触媒を濾別後、減圧下に溶媒を留去した。結晶を吸引濾取して、メタノールで洗浄した後、減圧下に加熱 (40℃) 乾燥することにより、標記化合物の塩酸塩 (391 mg) を白色結晶として得た。R<sub>f</sub> = 0.5 (クロロホルム：メタノール = 10 : 1)、MH<sup>+</sup> = 441

ここで取得した化合物が、公知 (特開平 9－249623 号公報) の方法に

従い取得した標記化合物と一致することを、HPLCの保持時間が一致することにより確認した。

## 実施例 28

2- [N-ベンジル-N- [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)  
] エチル] アミノ-1- [3- (N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)  
] フェニルエタノン・1塩酸塩 (製造法1) の合成

工程A: 1- [3- (N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)] フェ  
ニルエタノンの合成。

1- [3- (N-メチルスルホニルアミノ)] フェニルエタノン (90.6  
g、Larsen, A. A., J. Med. Chem., 9, 88-97 (1  
966) に記載の方法で合成) を、23℃にて、アセトン (639.6 ml) に  
溶解し、続いて無水炭酸カリウム (66.0 g) を加え、撹拌しながらベンジル  
ブロミド (56.6 ml、和光純薬社製) を一気に加えた。引き続きヨウ化ナト  
リウム (13.01 g、和光純薬社製) を加え、加熱還流下激しく撹拌した。2  
時間後、無水炭酸カリウム (29.4 g) と、ヨウ化ナトリウム (32 g) を追  
加し撹拌を続けた。さらに1時間後に、無水炭酸カリウム (29.4 g) と、ヨ  
ウ化ナトリウム (32 g) を追加し、13.5時間同温にて激しく撹拌した。4  
3℃まで放冷後、精製水 (1090 ml) を一気に加え、激しく撹拌した後酢酸  
エチル (495 ml) を加え抽出した。有機層を分取し、飽和食塩水 (495 ml  
1) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム (90 g) で0.5時間乾燥した。乾燥剤  
をろ去した後、溶媒を減圧下に留去した。得られた139.42 gの粗精製体を  
酢酸エチル (343 ml) に懸濁し、加熱還流下にn-ヘキサン (445 ml)  
を加え、さらに加熱還流下に酢酸エチル (20 ml) を加えて完全に溶解した。  
これを氷冷撹拌下に再結晶して、標記化合物 (71.71 g) を得た。Rf = 0  
.44 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:1)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.55 (3H, s), 2.97 (3H, s),  
4.88 (2H, s), 7.20-7.30 (5H, m), 7.41 (1H, m)  
, 7.46 (1H, dt, J=8.2, 1.9), 7.81-7.86 (2H

, m)

工程B: 2-ブロモ-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)]フェニルエタノンの合成。

工程Aで合成した化合物(71.21g)を、メタノール(3.94L)に溶解し、テトラノルマルブチルアンモニウムトリブロミド(127g、アルドリッチ社製)を一気に投入した。室温にて13時間攪拌後、47%臭化水素酸(985ml)と精製水(985ml)の混合溶液を一気に加え、内温を35~40℃に保ちながら1時間攪拌を続けた。精製水(985ml)を加え、激しく攪拌しながら3時間かけて徐々に内温を30℃まで冷まし、さらに5℃に冷却して2時間攪拌を続け、析出した結晶をろ取して集め、メタノールと水の混液(2.5L)で2回洗浄し、湿結晶を50℃にて24時間減圧乾燥して、標記化合物(73.80g)を得た。Rf=0.46(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)  
<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>): 2.98(3H, s), 4.36(2H, s), 4.89(2H, s), 7.20-7.30(5H, m), 7.44(1H, t, J=8.0), 7.51(1H, dt, J=8.0, 1.7), 7.84-7.89(2H, m)

工程C: 2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)]フェニルエタノン・1塩酸塩の合成

工程Bで得られた化合物(22.94g)のテトラヒドロフラン(1.57L)溶液に参考例で得られた化合物(40.26g)を室温に加え、一晩攪拌する。析出物を濾別後、濃塩酸(7.2ml)を加え、析出物を濾過し、濾液を濃縮する。2-プロパノール(720ml)で練り洗浄し、粗精製体を得た。これをさらにメタノール(275ml)で練り洗浄し、ろ取、40℃で減圧乾燥した後、再度メタノール(180ml)で練り洗浄し、ろ取、40℃で減圧乾燥することにより、標記化合物(20.54g)を得た。Rf=0.43(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>; 塩酸塩): 3.12(3H, s), 3.72(

2H, br), 4.46-4.68 (4H, m), 4.95 (2H, s), 5.12 (2H, br), 6.52 (1H, d, J=7.7), 6.95 (1H, d, J=1.9), 7.11 (1H, t, J=7.7), 7.16-7.34 (6H, m), 7.40-7.50 (4H, m), 7.54 (1H, t, J=8.2), 7.66-7.78 (3H, m), 7.83 (1H, d, J=7.7), 7.85 (1H, d, J=8.5), 7.95-8.02 (2H, m), 10.79 (1H, br), 11.23 (1H, br)

#### 実施例 29

(R)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)]フェニルエタノール(製造法1)の合成

実施例28で取得した化合物を実施例4に記載の方法に準じて、標記化合物を得た。Rf=0.27(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.65-2.72 (2H, m)、2.91 (2H, m)、3.05 (3H, s)、3.76 (2H, br. s)、3.95-4.03 (2H, m)、4.65-4.73 (1H, m)、4.82 (2H, s)、5.15 (1H, d, J=3.6)、6.72 (1H, dd, J=8.5, 2.2)、6.90 (1H, d, J=2.2)、7.08-7.37 (16H, m)、7.42 (1H, d, J=8.0)、7.95 (1H, d, J=8.5)、7.99 (1H, d, J=7.7)、11.08 (1H, s)

HPLC: 保持時間(R体: 25.0分(S体: 18.2分))

(キラルカラム: CHIRALCEL OJ-R(ダイセル化学社製; 4.6mm ID×150mm)、溶媒: 0.5M NaClO<sub>4</sub> aq./アセトニトリル=30/70、流速: 0.5ml/min、検出波長 233nm、40℃)

#### 実施例 30

(R)-2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニルエタノール(製造法1)の合成

標記化合物の塩酸塩 (0.7 g) は、実施例 29 で取得した (R)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニルエタノール (1 g) から、実施例 7 と同様の反応条件に従い保護基を除去することにより取得した。

ここで取得した化合物が、公知 (特開平 9-249623 号公報) の方法に従い取得した標記化合物と一致することを、HPLC の保持時間が一致することにより確認した。

### 実施例 31

2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-(4-クロロ-3-メチルスルホニルアミノ)フェニルエタノン (製造法 1) の合成

参考例で取得した N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチルアミン (51.1 g) のテトラヒドロフラン (1.53 L) 溶液を、2-ブロモ-1-(4-クロロ-3-メチルスルホニルアミノ)フェニルエタノン (ラーセン (A. A. Larsen) ら、J. Med. Chem., 10, 462 (1967) により報告された方法により調製) (25 g) のテトラヒドロフラン (382 ml) 溶液に滴下し、室温で一晩攪拌した。沈殿を濾別し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5:1~1:1 で溶出) で精製した。溶出液を濃縮後、結晶をヘキサン:酢酸エチル=1:1 混合溶媒で洗浄することにより、標記化合物を淡いクリーム色結晶として得た (17.46 g)。Rf=0.42 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)、MH<sup>+</sup>=547

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3.00-3.08 (5H, m)、3.88 (2H, s)、4.15 (2H, t, J=5.5)、4.18 (2H, s)、6.65 (1H, dd, J=2.2, 8.5)、6.90 (1H, d, J=2.2)、7.10 (1H, t, J=7.4)、7.25-7.42 (8H, m)、7.63 (1H, d, J=8.5)、7.83 (1H, dd, J=2.2, 8.5)、7.91 (1H, d, J=8.5)、7.97 (1H, d, J=8.5)、7.

9.9 (1H, d, J=2.2)

### 実施例 32

(R)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-(4-クロロ-3-メチルスルホニルアミノ)フェニルエタノール(製造法1)の合成

実施例 31 で取得した化合物を実施例 4 に記載の方法に準じて、標記化合物を得た。R<sub>f</sub> = 0.40 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1)、MH<sup>+</sup> = 486

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.68 (1H, dd, J=12.8, 10.2)、2.84 (1H, dd, J=13.0, 3.4)、3.01 (1H, dt, J=5.0, 14.2)、3.14 (1H, dt, J=5.9, 14.2)、3.72 (1H, d, J=13.5)、3.96 (2H, m)、4.11 (2H, m)、4.61 (1H, dd, J=3.4, 10.0)、6.60 (1H, dd, J=2.0, 8.2)、6.76 (1H, d, J=2.0)、6.86 (2H, m)、7.14-7.37 (9H, m)、7.90-7.98 (3H, m)

HPLC : 保持時間 (R体 : 22.0分 (S体 : 27.6分))

(キラルカラム : CHIRALPAK AD (ダイセル化学社製 ; 4.6mm ID × 250mm)、溶媒 : n-ヘキサン/エタノール = 20/80、流速 : 0.5ml/min、検出波長 254nm、40℃)

### 実施例 33

(R)-2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-(4-クロロ-3-メチルスルホニルアミノ)フェニルエタノール(製造法1)の合成

標記化合物の塩酸塩 (0.65g) は、実施例 32 で取得した (R)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-(4-クロロ-3-メチルスルホニルアミノ)フェニルエタノール (1g) から、実施例 7 と同様の反応条件に従い保護基を除去することにより取得した。

ここで取得した化合物が、公知（特開平 9-249623 号公報）の方法に従い取得した標記化合物と一致することを、HPLC の保持時間が一致することにより確認した。

#### 実施例 34

2- [N-ベンジル-N- [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) ] エチル] アミノ-1- [4-クロロ-3- (N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ) ] フェニルエタノン・1 塩酸塩（製造法 1）の合成

工程 A：1- [4-クロロ-3- (N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ) ] フェニルエタノンの合成。

1- [4-クロロ-3- (N-メチルスルホニルアミノ) ] フェニルエタノン（90.68 g、国際公開特許；WO 97/25311 に記載の方法で合成）を、23℃にて、DMF（50 ml）に溶解し、続いて無水炭酸カリウム（31.7 g）を加え、攪拌しながらベンジルブロミド（21.6 g、和光純薬社製）を一気に加え、2.5 日間同温にて激しく攪拌した。精製水（200 ml）を一気に加え、激しく攪拌した後酢酸エチル（200 ml）と n-ヘプタン（50 ml）を加え抽出した。有機層を分取し、精製水（100 ml）で二回洗浄し、飽和食塩水（200 ml）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ去した後、溶媒を減圧下に留去した。得られた粗精製体をシリカゲルクロマトグラフィ（1.5 kg）で精製し、酢酸エチル：n-ヘキサン（1：4～3：7）溶出画分より、標記化合物（27.63 g）を淡黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.43（酢酸エチル：n-ヘキサン = 1：1）

<sup>1</sup>H-NMR（CDCl<sub>3</sub>）：2.40（3H, s）, 3.08（3H, s）, 4.58（1H, br）, 5.09（1H, br）, 7.22-7.32（5H, m）, 7.53（1H, d, J=8.2）, 7.56（1H, d, J=2.2）, 7.82（1H, dd, J=8.2, 2.2）

工程 B：2-ブロモ-1- [4-クロロ-3- (N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ) ] フェニルエタノンの合成。

工程 A で取得した化合物（58.31 g）を、1,4-ジオキサン（583

1 ml) に溶解し、テトラノルマルブチルアンモニウムトリブロミド (91.55 g、東京化成社製) を一気に投入した。室温にて15時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (1 kg) で2回精製し、酢酸エチル：n-ヘキサン (1 : 5 ~ 1 : 2) 溶出画分より、標記化合物 (54.26 g) を得た。Rf = 0.44 (酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 1)、<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.09 (3H, s), 4.21 (2H, br-s), 4.60 (1H, br), 5.11 (1H, br), 7.22-7.32 (5H, m), 7.57 (1H, d, J=8.5), 7.61 (1H, d, J=2.2), 7.87 (1H, dd, J=8.5, 2.2)

工程C : 2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-[4-クロロ-3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)]フェニルエタノン・1塩酸塩の合成

上記工程Bで取得した化合物 (34.17 g) と参考例で取得したN-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチルアミン (54.48 g) を、実施例31の合成方法と同様に反応させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 4 ~ 3 : 7 で溶出) で精製した後、塩酸塩として固体化させ、2-プロパノールで練り洗浄した後に、減圧乾燥して、標記化合物 (17.64 g) を得た。Rf = 0.51 (酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 1)、<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>; 塩酸塩) : 3.27 (3H, s), 3.72 (2H, m), 4.49-4.72 (4H, m), 4.93 (2H, m), 5.16 (2H, br), 6.55 (1H, d, J=8.0), 6.97 (1H, d, J=1.9), 7.11 (1H, t, J=7.7), 7.18-7.35 (6H, m), 7.39-7.58 (4H, m), 7.65-7.78 (3H, m), 7.83 (1H, d, J=8.5), 7.89 (1H, d, J=8.5), 7.98 (1H, d, J=7.7), 8.08 (1H, s), 11.01 (1H, br), 11.27 (1H, s)

#### 実施例35

(R)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イル



オキシ) ] エチル] アミノ-1- [4-クロロ-3- (N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ) ] フェニルエタノール (製造法1) の合成

実施例34で取得した化合物を実施例4に記載の方法に準じて、標記化合物を得た。Rf=0.64 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.91 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.75 (2H, m), 4.02 (2H, m), 4.61-4.82 (4H, m), 5.23 (1H, m), 6.72 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.92 (1H, d, J=2.2), 7.07-7.44 (16H, m), 7.93-8.01 (2H, m), 11.07 (1H, s)

HPLC: 保持時間 (R体: 27.0分 (S体: 20.9分))

(キラルカラム: CHIRALCEL OJ-R (ダイセル化学社製; 4.6mm ID×150mm)、溶媒: 0.5M NaClO<sub>4</sub> aq. / アセトニトリル=30/70、流速: 0.5ml/min、検出波長 233nm、40℃)

### 実施例36

(R)-2- [N- [2- (6-ヒドロキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) ] エチル] アミノ-1- (3-メチルスルホニルアミノ) フェニルエタノール・塩酸塩 (製造法4) の合成

工程A: 2-メトキシ-6-ヒドロキシカルバゾールの合成

2-ニトロ-4-メトキシアニリン (16.8g) を水 (30ml) および濃塩酸 (160ml) を加え、室温で20分攪拌後70℃で75分攪拌した。反応液を氷冷し、5℃を越えないように亜硝酸ナトリウム (11.5g) の水溶液 (30ml) を滴下した。滴下後10℃に保ち1時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ物を水 (50ml) で洗浄した。ろ液を氷冷し、これに炭酸水素ナトリウム (123g)、1,4-ベンゾキノン (12.3g) を混合した水溶液 (120ml) を1時間かけて滴下した。滴下後氷冷のまま4時間攪拌し反応液をろ過した。結晶を水洗後乾燥した。得られた結晶をメタノール (200ml) と酢酸 (20ml) に溶かし、これに10%パラジウム/カーボン (1.0g) を加え、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ物をメタノール (3

0 ml) で洗浄した。ろ液に氷冷下濃アンモニア水 (50 ml) を5分かけて滴下し、滴下後室温に戻して12時間攪拌した。反応液をろ過し、結晶を水洗後減圧下に乾燥した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 ~ 0/1) で精製し標記化合物 (2.71 g) を得た。Rf = 0.38 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 3.82 (3H, s), 6.68 (1H, d,  $J=2.2, 8.5$ ), 6.77 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$ ), 6.88 (1H, d,  $J=2.2$ ), 7.20 (1H, d,  $J=8.5$ ), 7.30 (1H, d,  $J=2.2$ ), 7.83 (1H, d,  $J=8.5$ ), 8.82 (1H, br), 10.73 (1H, br)

#### 工程B : 2-メトキシ-6-ベンジルオキシカルバゾールの合成

工程Aで合成した化合物 (3.90 g) をアセトン (90 ml) およびDMF (6 ml) に溶かし、これに炭酸カリウム (10.1 g) およびベンジルブロミド (3.12 g) を加え、室温で25時間攪拌した。ベンジルブロミド (1.56 g) を加え、更に室温で24時間攪拌した。反応液に水 (500 ml) を加え、析出した結晶をろ取した。ろ物を水洗後、真空下に乾燥した。得られた粗生成物を酢酸エチル (40 ml) に加え、10分攪拌後結晶をろ取した。結晶を減圧下に乾燥することで標記化合物 (3.28 g) を得た。Rf = 0.66 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 3.83 (3H, s), 5.16 (2H, s), 6.73 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$ ), 6.92 (1H, d,  $J=2.2$ ), 6.99 (1H, dd,  $J=2.5, 8.5$ ), 7.30-7.43 (4H, m), 7.50-7.52 (2H, m), 7.67 (1H, d,  $J=2.2$ ), 7.92 (1H, d,  $J=8.5$ ), 10.90 (1H, br).

#### 工程C : 2-ヒドロキシ-6-ベンジルオキシカルバゾールの合成

工程Bで取得した化合物 (5.93 g) をDMSO (110 ml) に溶かし、これにシアン化ナトリウム (5.75 g) を加え、170°Cで7時間攪拌した。反応液に水 (150 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後乾

燥し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）で精製し標記化合物を２－メトキシ－６－ヒドロキシカルバゾールとの１：１混合物として（１．２４ｇ）得た。R<sub>f</sub>＝０．６９（酢酸エチル：n－ヘキサン＝１：１）、以下は２－ヒドロキシ－６－ベンジルオキシカルバゾールのスペクトルである。

<sup>1</sup>H-NMR（DMSO-d<sub>6</sub>）：５．１５（２H, s），６．５９（１H, d, J＝２．２，８．２），６．７６（１H, d, J＝２．５），６．９５（１H, dd, J＝２．５，８．５），７．２６（１H, d, J＝８．５），７．３２－７．４３（３H, m），７．４９－７．５２（２H, m），７．６０（１H, d, J＝２．５），７．８０（１H, d, J＝８．２），９．３５（１H, br），１０．７２（１H, br）

工程D：（R）－２－[N－ベンジル－N－[２－（６－ベンジルオキシ－９H－カルバゾール－２－イルオキシ）]エチル]アミノ－１－[３－（N－ベンジル－N－メチルスルホニルアミノ）]フェニルエタノールの合成

実施例１１で取得した化合物を実施例４に準じて還元して、（R）－２－[N－ベンジル－N－（２－ヒドロキシエチル）]アミノ－１－[３－（N－ベンジル－N－メチルスルホニルアミノ）]フェニルエタノールを得た。

上記で得た化合物（５．３ｇ）とトリフェニルホスフィン（２．９８ｇ、和光純薬社製）の脱水ジクロロメタン（１００ml）溶液に、－１５℃でN－ブROMOSクシンイミド（２．０４ｇ、東京化成社製）を加え、１０分間攪拌した（ブROM体体のR<sub>f</sub>＝０．９１（メタノール：クロロホルム＝１：９））。反応終了後、シリカゲルカラムにて精製（n－ヘキサン／酢エチ＝４／１～２／１）し濃縮した。

工程Cで取得した２－ヒドロキシ－６－ベンジルオキシカルバゾールと２－メトキシ－６－ヒドロキシカルバゾールの１：１混合物（１．０ｇ）をテトラヒドロフラン（２５ml）に溶かし、これに２規定水酸化ナトリウム水溶液（３．４５ml）を室温で加えた。これにあらかじめ調製しておいた上記ブROM体のテトラヒドロフラン（２５ml）溶液を一度に加え、室温で１７時間攪拌した。溶

媒を減圧下に留去した。残渣を酢酸エチルに溶かし、2規定水酸化ナトリウム水溶液、水の順に洗浄後乾燥し溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1～1／1）で精製し標記化合物と副生物（(R)-2-[N-ベンジル-N-[2-(2-メトキシ-9H-カルバゾール-6-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)]フェニルエタノール）の1：1混合物（2.71g）を得た。

工程E：(R)-2-[N-[2-(6-ヒドロキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニルエタノール・塩酸塩の合成

(R)-2-[N-ベンジル-N-[2-(6-ベンジルオキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)]フェニルエタノールと前記の副生物の混合物2.4gをテトラヒドロフラン（35ml）とメタノール（35ml）の混合溶媒に溶かし、酢酸（2.4ml）を加えた、アルゴン雰囲気下に20%水酸化パラジウム／カーボン（1.2g）を加え、水素置換後15時間撹拌した。触媒をろ過、洗浄しろ液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝19／1～8／1）で精製した。標記化合物のフリー体を含む留分にアルコール性0.5規定塩酸（3.9ml）を加えて濃縮し析出した結晶をろ取し、冷メタノールで洗浄後乾燥し標記化合物（370mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 3.00 (3H, s), 3.05-3.53 (4H, m), 4.33-4.42 (2H, m), 5.02 (1H, d,  $J=9$ ), 6.27 (1H, br), 6.75 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$ ), 6.80 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$ ), 6.95 (1H, d,  $J=2.2$ ), 7.13-7.24 (3H, m), 7.31-7.39 (3H, m), 7.88 (1H, d,  $J=8.5$ ), 8.88 (1H, br), 8.99 (1H, br), 9.24 (1H, br), 9.86 (1H, br), 10.85

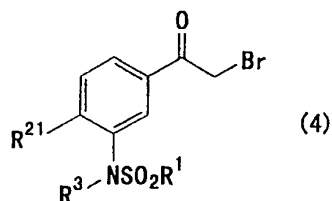
WO 00/58287

PCT/JP00/01696

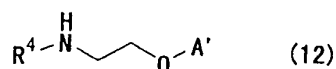
(1 H, b r)

## 請 求 の 範 囲

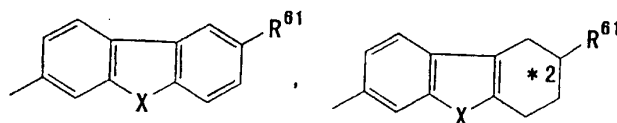
## 1. 一般式(4)



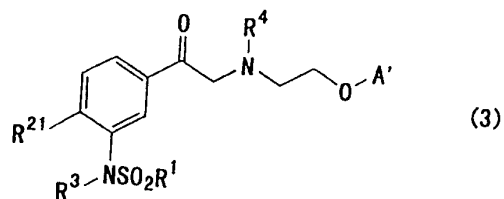
[式中、 $R^1$  は、低級アルキル基またはベンジル基を示し、 $R^{21}$ は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基または保護化された水酸基を示す。 $R^3$  は、アミノ基の保護基または水素原子を示す。]で表される化合物に、一般式(12)



[式中、 $R^4$  は、アミノ基の保護基または水素原子を示し、 $A'$  は、下記置換基

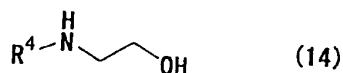


(式中、 $X$ は、 $NH$ 、 $O$ または $S$ を示し、 $R^{61}$ は、水素原子、保護基で保護された水酸基、保護基で保護されたアミノ基またはアセチルアミノ基を示す。 $*2$  は $R^{61}$ が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。)のいずれかを示す。)で表される化合物とを反応せしめて、一般式(3)

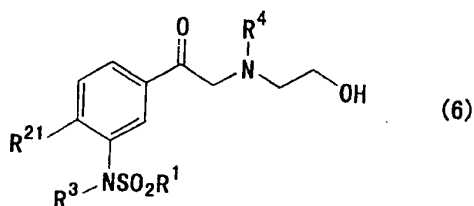


[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および $A'$  は、前記とそれぞれ同じ意味を有す

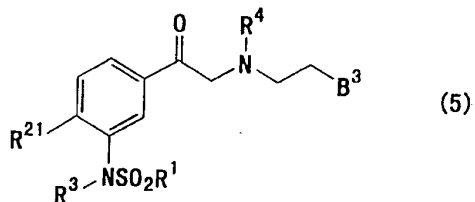
る。] で表される化合物を得るか、或いは、一般式 (4) の化合物と一般式 (14)



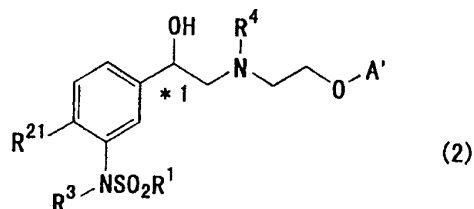
[式中、 $\text{R}^4$  は、前記と同じ意味を有する。] で表される化合物とをカップリングせしめて得られる一般式 (6)



[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{21}$ 、 $\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$  は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。] で表される化合物を得るか、或いは、さらに一般式 (6) の一級水酸基を脱離基  $\text{B}^3$  に変換して一般式 (5)

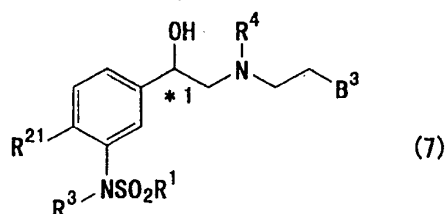


[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{21}$ 、 $\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$  は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。 $\text{B}^3$  は脱離基を示す。] で表される化合物を得て、さらに  $\text{A}'-\text{OH}$  ( $\text{A}'$  は前記と同じ意味を有する。) と反応させて一般式 (3) で表される化合物を得るか、いずれかにより得られた一般式 (3)、一般式 (5) または一般式 (6) のいずれかの化合物を還元することにより、一般式 (3) から一般式 (2)

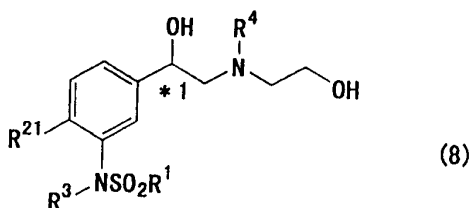


[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{21}$ 、 $\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$  および  $\text{A}'$  は、前記とそれぞれ同じ意味を

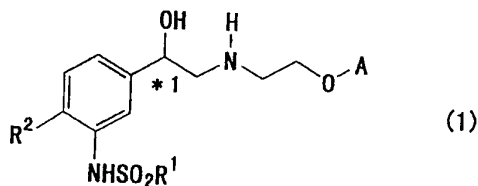
有する。但し、\*1 は不斉炭素原子を示す。] で表されるアミノアルコールを生成せしめるか、一般式 (5) から一般式 (7)



[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $B^3$  は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。但し、\*1 は不斉炭素原子を示す。] で表される化合物を生成せしめるか、或いは一般式 (6) から一般式 (8)

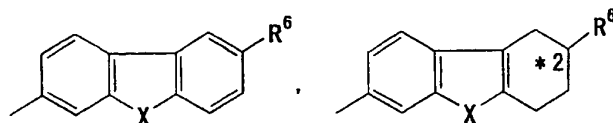


[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。但し、\*1 は不斉炭素原子を示す。] で表される化合物を得、一般式 (8) においてはその一級水酸基を脱離基  $B^3$  に変換して一般式 (7) で表される化合物を生成せしめ、いずれかの方法により得られる一般式 (7) の化合物をさらに  $A' - OH$  ( $A'$  は前記と同じ意味を有する。) と反応せしめて一般式 (2) のアミノアルコールを生成せしめ、いずれかの方法により得られる一般式 (2) の化合物を一括または段階的に保護基を脱保護することにより、一般式 (1)



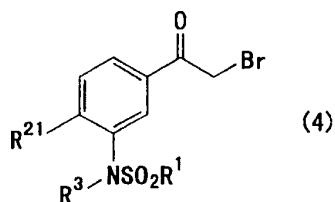
[式中、 $R^1$  および \*1 は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。 $R^2$  は、水素原子、ハロゲン原子または水酸基を示す。A は、下記置換基



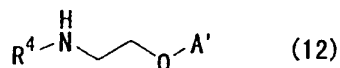


(式中、Xは、NH、OまたはSを示し、 $R^6$  は、水素原子、水酸基、アミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2 は $R^6$  が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。)のいずれかを示す。]で表される化合物を生成せしめることを特徴とする、一般式(1)で表される化合物の製造方法。

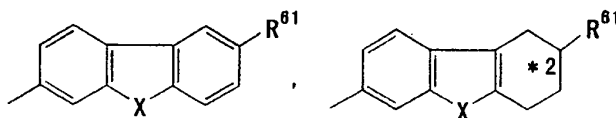
## 2. 一般式(4)



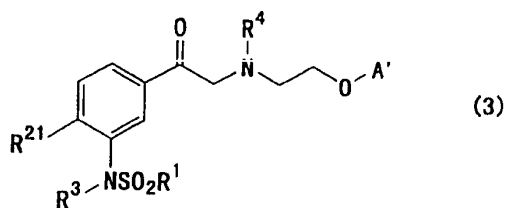
[式中、 $R^1$  は、低級アルキル基またはベンジル基を示し、 $R^{21}$ は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基または保護化された水酸基を示す。 $R^3$  は、アミノ基の保護基または水素原子を示す。]で表される化合物に、一般式(12)



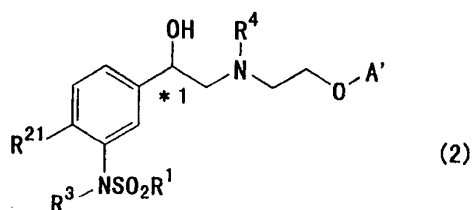
[式中、 $R^4$  は、アミノ基の保護基または水素原子を示し、 $A'$  は、下記置換基



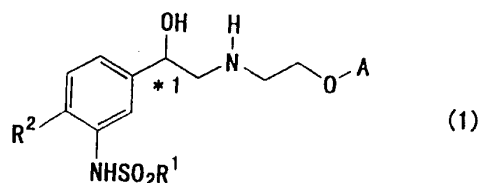
(式中、Xは、NH、OまたはSを示し、 $R^{61}$ は、水素原子、保護基で保護された水酸基、保護基で保護されたアミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2 は $R^{61}$ が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。)のいずれかを示す。]で表される化合物を反応せしめて、一般式(3)



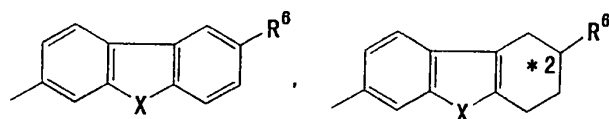
[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $A'$  は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。] で表される化合物を生成せしめ、次いで、該化合物を還元して、一般式 (2)



[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $A'$  は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。但し、\*1 は不斉炭素原子を示す。] で表されるアミノアルコールを生成せしめて、一括または段階的に保護基を脱保護することにより、一般式 (1)



[式中、 $R^1$  および \*1 は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。 $R^2$  は、水素原子、ハロゲン原子、または水酸基を示す。Aは、下記置換基



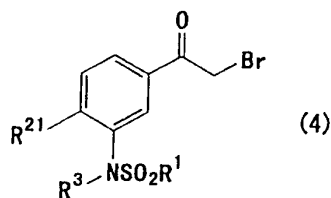
(式中、Xは、NH、OまたはSを示し、 $R^6$  は、水素原子、水酸基、アミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2 は  $R^6$  が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。) のいずれかを示す。] で表される化合物を生成せしめることを特徴とする、一般式 (1) で表される化合物の製造方法。

3. 前記の  $R^{61}$  が水素原子である請求の範囲 1 または 2 に記載の製造方法。

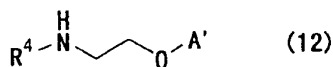
4. 請求の範囲 1 における、一般式 (3)、(6) または (5) の化合物を還元して一般式 (2)、(8) または (7) のアミノアルコールとなす工程において、一般式 (3)、(6) または (5) の化合物を不斉還元することを特徴とし、一般式 (2) のアミノアルコールおよび一般式 (1) で表される化合物がいずれか一方の光学異性体であることを特徴とする請求の範囲 1 に記載の製造方法。

5. 請求の範囲 2 または 3 における、一般式 (3) の化合物を還元して一般式 (2) のアミノアルコールとなす工程において、一般式 (3) の化合物を不斉還元することを特徴とし、一般式 (2) のアミノアルコールおよび一般式 (1) で表される化合物がいずれか一方の光学異性体であることを特徴とする請求の範囲 2 または 3 に記載の製造方法。

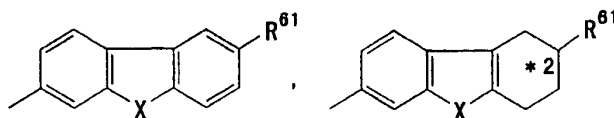
6. 一般式 (4)



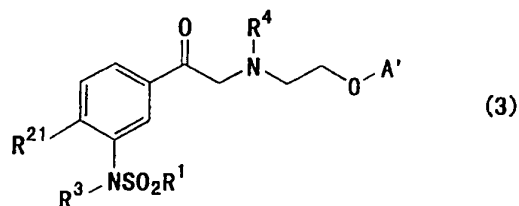
[式中、 $R^1$  は、低級アルキル基またはベンジル基を示し、 $R^{21}$  は水素原子、ハロゲン原子、水酸基または保護化された水酸基を示す。 $R^3$  は、アミノ基の保護基または水素原子を示す。] で表される化合物と、一般式 (12)



[式中、 $R^4$  は、アミノ基の保護基または水素原子を示し、 $A'$  は、下記置換基

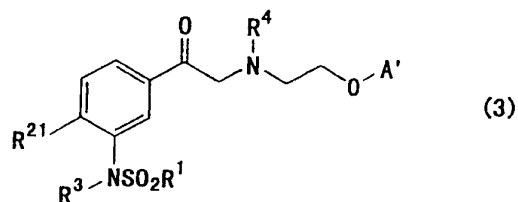


(式中、Xは、NH、OまたはSを示す。R<sup>61</sup>は、水素原子、保護基で保護された水酸基、保護基で保護されたアミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2はR<sup>61</sup>が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。)のいずれかを示す。]で表される化合物を反応させ、一般式(3)

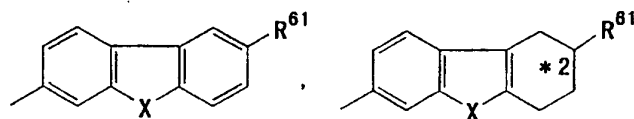


[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> およびA' は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表される化合物を生成せしめることを特徴とする、一般式(3)で表される化合物の製造方法。

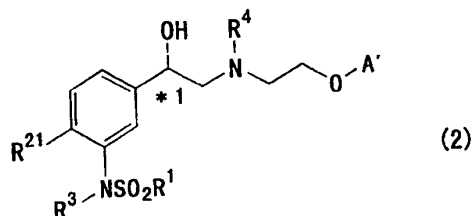
#### 7. 一般式(3)



[式中、R<sup>1</sup> は、低級アルキル基またはベンジル基を示し、R<sup>21</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基または保護化された水酸基を示す。R<sup>3</sup> は、アミノ基の保護基または水素原子を示す。R<sup>4</sup> は、アミノ基の保護基または水素原子を示し、A' は、下記置換基



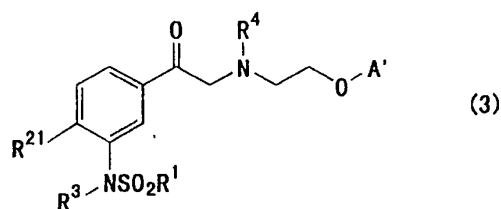
(式中、Xは、NH、OまたはSを示す。R<sup>61</sup>は、水素原子、保護基で保護された水酸基、保護基で保護されたアミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2はR<sup>61</sup>が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。)のいずれかを示す。]で表される化合物を還元して、一般式(2)



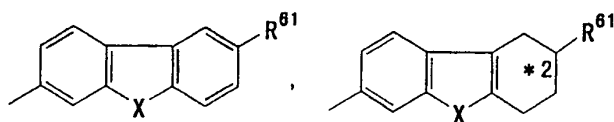
[式中、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $A'$  は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。但し、\*1 は不斉炭素原子を示す。] で表される化合物を生成せしめることを特徴とする、一般式 (2) で表される化合物の製造方法。

8. 請求の範囲 7 における、一般式 (3) の化合物を還元するに際して、一般式 (3) の化合物を不斉還元することを特徴とし、一般式 (2) の化合物がいずれか一方の光学異性体であることを特徴とする請求の範囲 7 に記載の製造方法。

9. 一般式 (3)

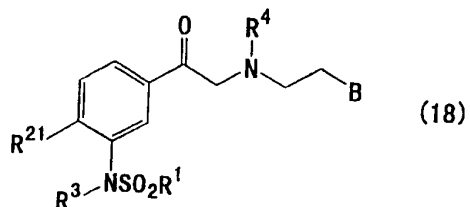


[式中、 $R^1$  は、低級アルキル基またはベンジル基を示し、 $R^{21}$  は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基または保護化された水酸基を示す。 $R^3$  は、アミノ基の保護基または水素原子を示し、 $R^4$  は、アミノ基の保護基または水素原子を示し、 $A'$  は下記置換基



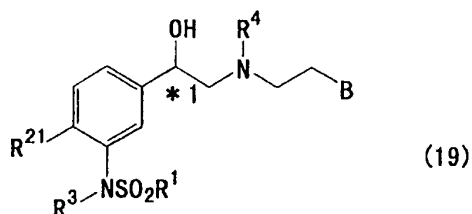
(式中、 $X$  は、 $NH$ 、 $O$  または  $S$  を示す。 $R^{61}$  は、水素原子、保護基で保護された水酸基、保護基で保護されたアミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2 は  $R^{61}$  が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。) のいずれかを示す。] で表される化合物またはその塩。

## 10. 一般式(18)



[式中、 $R^1$  は、低級アルキル基またはベンジル基、 $R^{21}$  は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基または保護化された水酸基を示す。 $R^3$  は、アミノ基の保護基または水素原子を示し、 $R^4$  は、アミノ基の保護基または水素原子を示し、 $B$  は水酸基または脱離基を示す。] で表される化合物またはその塩。

## 11. 一般式(19)



[式中、 $R^1$  は、低級アルキル基またはベンジル基、 $R^{21}$  は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基または保護化された水酸基を示す。 $R^3$  は、水素原子またはアミノ基の保護基を示し、 $R^4$  は、アミノ基の保護基または水素原子を示し、 $B$  は水酸基または脱離基を示す。 $*1$  は、不斉炭素原子を意味する。] で表される化合物またはその塩。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01696

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D209/88, 307/91, 333/76, C07C311/08, 13 //  
C07M7:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D209/88, 307/91, 333/76, C07C311/08, 13 //  
C07M7:00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO, 99/01431, A1 (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 14 January, 1999 (14.01.99), pages 31 to 32, & AU, 880334, A & EP, 997458, A1 & NO, 996453, A	1-9 10, 11
X	WO, 97/25311, A1 (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 17 July, 1997 (17.07.97), pages 32 to 33; examples 5 to 9 & JP, 9-249623, A & CA, 2242351, A & AU, 9711708, A & EP, 882707, A1 & CN, 1209119, A & US, 6037362, A & NO, 9803197, A	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
05 June, 2000 (05.06.00)

Date of mailing of the international search report  
13 June, 2000 (13.06.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl <sup>7</sup> C07D209/88, 307/91, 333/76, C07C311/08, 13 // C07M7:00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl <sup>7</sup> C07D209/88, 307/91, 333/76, C07C311/08, 13 // C07M7:00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA, REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO, 99/01431, A1 (旭化成工業株式会社), 14. 1 月. 1999 (14. 01. 99), 第31-32頁& AU880334, A&EP, 997458, A1& NO, 996453, A	1-9 10, 11
X	WO, 97/25311, A1 (旭化成工業株式会社), 17. 7 月. 1997 (17. 07. 97), 第32-33頁, 実施例5- 9&JP, 9-249623, A&CA, 2242351, A& AU, 9711708, A&EP, 882707, A1& CN, 1209119, A&US, 6037362, A&	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 05. 06. 00	国際調査報告の発送日 13.06.00	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保 印	4P 9159
電話番号 03-3581-1101 内線 3490		



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	NO, 9803197, A	